



(21)申請案號：107139731

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07D213/61 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/11/10 美國

62/584,591

(71)申請人：美國德州系統大學評議委員會(美國) BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (US)

美國

(72)發明人：皮耶博 沃德瑪 PRIEBE, WALDEMAR (PL)；史寇拉 史丹尼斯落 SKORA, STANISLAW (PL)；否可特 依薩貝拉 FOKT, IZABELA (PL)；利耶林思齊 拉佛 ZIELINSKI, RAFAL (PL)；伽呀庫瑪 阿魯姆甘 JAYAKUMAR, ARUMUGAM (US)；梵奴勾波 拉珍迪拉恩 VENUGOPAL, RADJENDIRANE (US)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

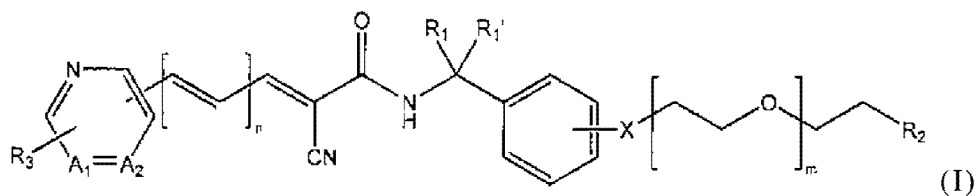
申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 76 頁

(54)名稱

咖啡酸衍生物及其用途

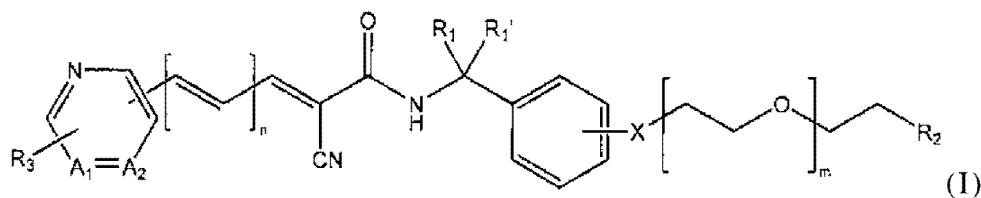
(57)摘要

於一態樣中，本發明提供下式之咖啡酸衍生物：



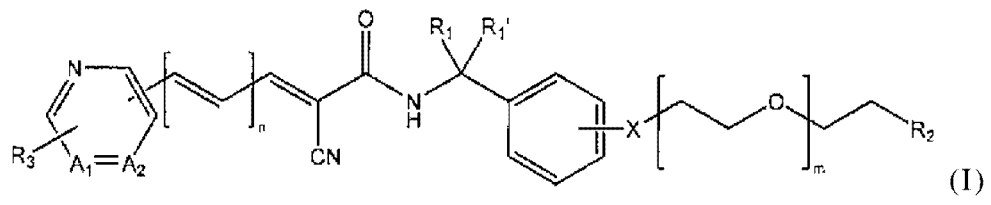
其中變數係如本文中所定義。於另一態樣中，本發明提供醫藥組合物及使用本文中所揭示之化合物之方法，包括用於治療癌症。

In one aspect, the present disclosure provides caffeic acid derivatives of the formula:



wherein the variables are as defined herein. In another aspect, the present disclosure provides pharmaceutical compositions and methods of using of the compounds disclosed herein, including for the treatment of cancer.

特徵化學式：





I846678

【發明摘要】

【中文發明名稱】

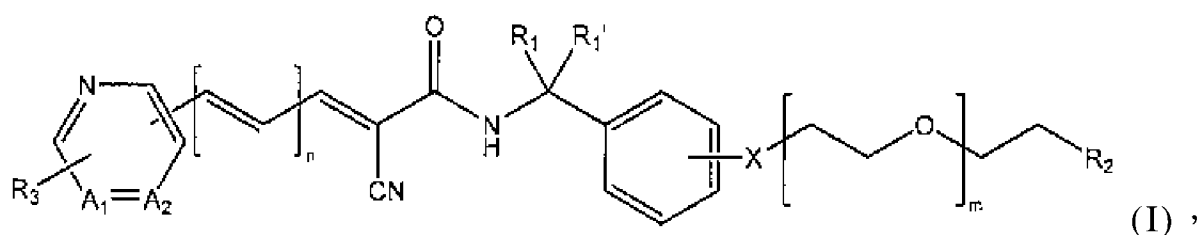
咖啡酸衍生物及其用途

【英文發明名稱】

CAFFEIC ACID DERIVATIVES AND USES THEREOF

【中文】

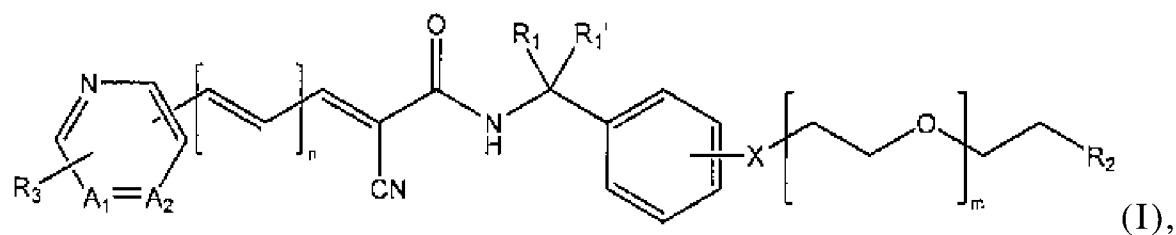
於一態樣中，本發明提供下式之咖啡酸衍生物：



其中變數係如本文中所定義。於另一態樣中，本發明提供醫藥組合物及使用本文中所揭示之化合物之方法，包括用於治療癌症。

【英文】

In one aspect, the present disclosure provides caffeic acid derivatives of the formula:



wherein the variables are as defined herein. In another aspect, the present disclosure provides pharmaceutical compositions and methods of using of the compounds disclosed herein, including for the treatment of cancer.

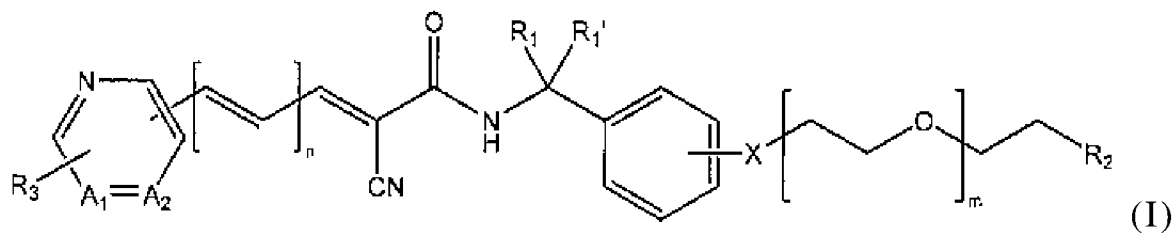
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

咖啡酸衍生物及其用途

【英文發明名稱】

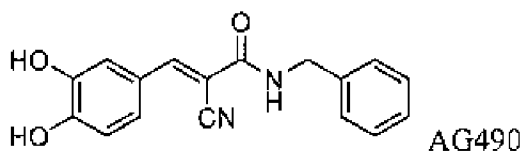
CAFFEIC ACID DERIVATIVES AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於細胞增生性疾病(諸如癌症)之治療。更特定言之，其涉及可用於治療細胞增生性疾病(諸如癌症)之咖啡酸衍生物、包含此等化合物之醫藥組合物及採用此等化合物或組合物治療之方法。

【先前技術】

【0002】 化合物AG490為抑制詹納斯(Janus)激酶2/信號轉導物及轉錄-3 (Jak2/STAT3)信號傳導路徑之激活劑之激酶抑制劑。AG490屬於由母體天然產物咖啡酸及其天然衍生物(如咖啡酸苄酯)定義之一組化合物。



【0003】 利用咖啡酸類似物(諸如AG490)靶向抑制Jak2/STAT3路徑會抑制腫瘤細胞生長並增加對細胞凋亡刺激之敏感性；因此，此路徑之抑制劑可用作癌症療法之潛在治療劑(Catlett-Falcone等人，1999；Alas及Bonavida，2003；Burdelya等人，2002)。AG490遭受生物基質(血液、組織等)中之潛在不穩定及相對低效能(Kondo等人，2007；Burdelya等人，2002；Meydan等人，1996；Constantin等人，1998)。藉由會促進人類腫瘤之生存增生及血管生成之此等刺激因子(諸如EGF、scr及IL-6 (多

種介白素及細胞因子))基於受體激活或直接激活Jak2/STAT3路徑(Bharti等人、Verma等人、Kerr等人)要求抑制劑較AG490更強效且更穩定以具有作為抗癌藥物之潛能。

【0004】 Jak2/STAT3信號傳導路徑參與各種惡性腫瘤之進展。STAT3尤其於胰臟癌、多形性膠質母細胞瘤及頭頸之鱗狀細胞癌中經構成激活，且已顯示其激活影響VEGF表現、血管生成、腫瘤生長及活體內轉移。因而，STAT3為藥物開發之優異靶(Yu及Jove，2004)。

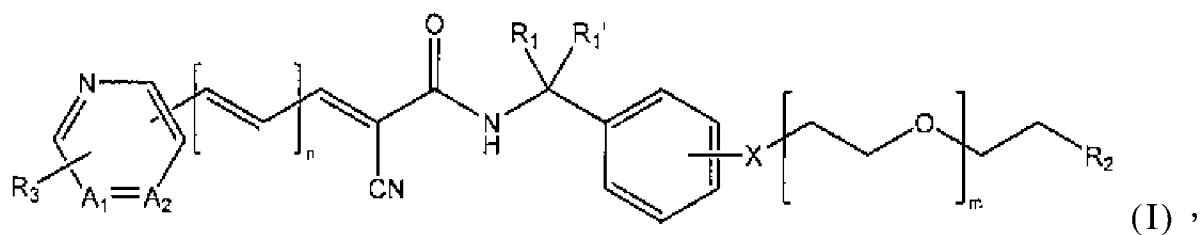
【0005】 AG490 (咖啡酸類似物)有時被描述性地稱作酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)。美國專利案第6,426,366號、第7,745,468號、第8,143,412號及第8,779,151號及美國專利公開案第2003/0013748號描述與AG490具有結構相似性之化合物。

【0006】 然而，AG490於動物研究中具有有限活性且必須在高濃度(約50至100 μM)下使用以達成Jak2/STAT3信號傳導之抑制及抗腫瘤效應。AG490之此低效能不足以保證此化合物用於治療癌症之臨床研究(Burdelya等人，2002；Meydan等人，1996；Constantin等人，1998)。因此，存在對通過相似機理在更低治療濃度下展示強抗增生效應之治療劑之需要。

【發明內容】

【0007】 於一些態樣中，本發明提供可用於治療或預防疾病或病症之咖啡酸衍生物。

【0008】 於一些態樣中，本發明提供下式之化合物：



其中：

A_1 及 A_2 各者獨立地為 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $-\text{N}=\text{}$ ，限制條件為 A_1 及 A_2 並非均為 $-\text{N}=\text{}$ ；

m 為0至6；

n 為0、1或2；

X 為O、S或 NR_4 ；

其中 R_4 為氫、烷基 (C_{1-6}) 或經取代之烷基 (C_{1-6}) ；

R_1 及 R_1' 各者獨立地為烷基 (C_{1-8}) 、環烷基 (C_{3-8}) 、烷二基 (C_{1-8}) -環烷基 (C_{3-8}) 、烯基 (C_{2-8}) 、炔基 (C_{2-8}) 、芳基 (C_{6-12}) 、芳烷基 (C_{7-12}) 或此等基團中之任一者之經取代形式，或

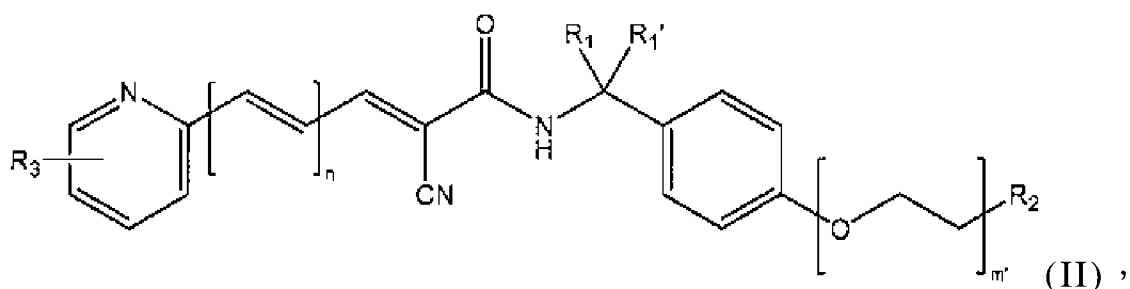
R_1 與 R_1' 係一起且為烷二基 (C_{2-8}) 或經取代之烷二基 (C_{2-8}) ；

R_2 為雜環烷基 (C_{2-12}) 、二烷基胺基 (C_{2-8}) 、雜芳基 (C_{1-8}) 、烷基胺基 (C_{1-8}) 、芳胺基 (C_{6-8}) 、烷氧基 (C_{1-8}) 、芳氧基 (C_{6-12}) 或此等基團中之任一者之經取代形式；且

R_3 為鹵基、氫、羥基、胺基、氰基或巰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0009】於一些實施例中，該化合物進一步定義為：



其中：

m' 為 1 至 4；

n 為 0 或 1；

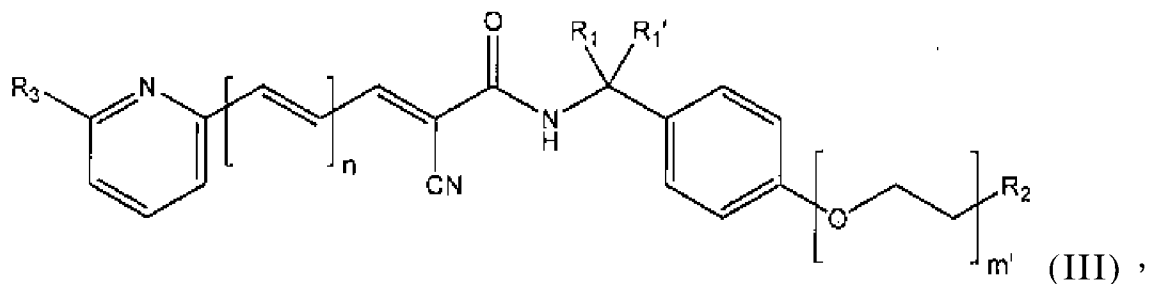
R_1 及 R_1' 各者獨立地為烷基_(C1-8)、環烷基_(C3-8)、烷二基_(C1-C8)-環烷基_(C3-8)、烯基_(C2-8)、炔基_(C2-8)、芳基_(C6-12)、芳烷基_(C7-12) 或此等基團中之任一者之經取代形式；

R_2 為雜環烷基_(C2-12)、二烷基胺基_(C2-8)、雜芳基_(C1-8)、烷基胺基_(C1-8)、芳胺基_(C6-8)、烷氧基_(C1-8)、芳氧基_(C6-12) 或此等基團中之任一者之經取代形式；且

R_3 為鹵基、氫、羥基、胺基、氰基或巰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0010】 於一些實施例中，該化合物進一步定義為：



其中：

m' 為 1 至 4；

n 為 0 或 1；

R_1 及 R_1' 各者獨立地為烷基_(C1-8)、環烷基_(C3-8)、烷二基_(C1-C8)-環烷基_(C3-8)、烯基_(C2-8)、炔基_(C2-8)、芳基_(C6-12)、芳烷基_(C7-12) 或此等基團中之任一者之經取代形式；

R_2 為雜環烷基_(C2-12)、二烷基胺基_(C2-8)、雜芳基_(C1-8)、烷基胺基_(C1-8)、芳胺基_(C6-8)、烷氧基_(C1-8)、芳氧基_(C6-12) 或此等基團中之任一者之經取

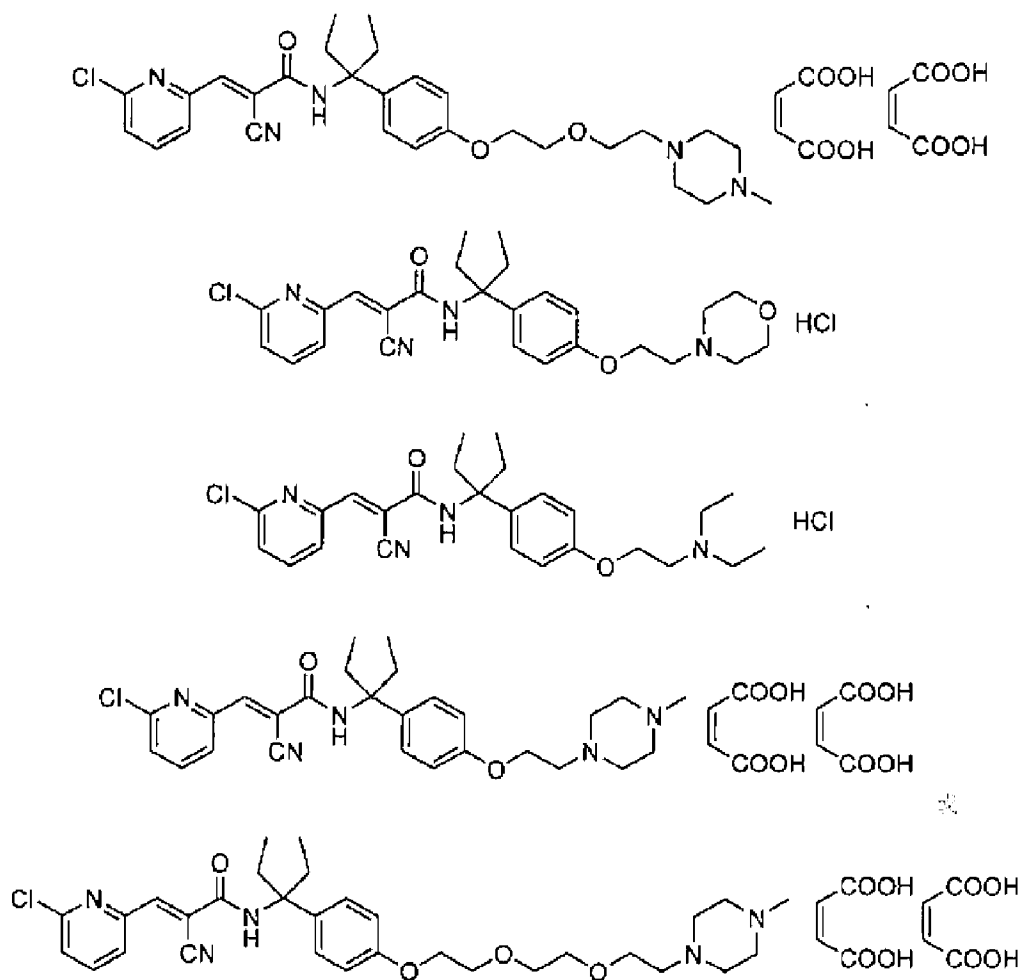
代形式；且

R_3 為鹵基、氫、羥基、胺基、氰基或巰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【0011】 於一些實施例中， m 為0至2。於一些實施例中， m 為0或1。於一些實施例中， m 為0。於其他實施例中， m 為1。於又其他實施例中， m 為2。於一些實施例中， m' 為1至3。於一些實施例中， m' 為1或2。於一些實施例中， m' 為1。於其他實施例中， m' 為2。於又其他實施例中， m' 為3。於一些實施例中， n 為0。於其他實施例中， n 為1。於一些實施例中， R_1 為烷基_(C1-8)，諸如乙基或丙基。於一些實施例中， R_1' 為烷基_(C1-8)，諸如乙基或丙基。於一些實施例中， R_2 為雜環烷基_(C2-12)。於一些實施例中， R_2 為雜環烷基_(C2-8)。於一些實施例中， R_2 為*N*-雜環烷基_(C2-8)，諸如嗎啉基或4-甲基哌嗪-1-基。於其他實施例中， R_2 為二烷基胺基_(C2-8)，諸如二乙胺基。於一些實施例中， R_3 為鹵基，諸如氯或溴。於其他實施例中， R_3 為氫。於一些實施例中，該化合物係呈醫藥上可接受之鹽(諸如HCl鹽或馬來酸鹽)之形式。於其他實施例中，該化合物不呈鹽之形式。

【0012】 於一些實施例中，該化合物進一步定義為：



【0014】於一些態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含：

- a) 本文中所揭示之化合物；及
- b) 賦形劑。

【0015】於一些態樣中，本發明提供治療及/或預防有需要之患者之疾病或病症之方法，其包括以足以治療及/或預防該疾病或病症之量對該患者投與本文中所揭示之化合物或醫藥組合物。於一些實施例中，該疾病或病症為過度增生性疾病。於一些實施例中，該過度增生性疾病為皮膚病（諸如乾癬）。於其他實施例中，該過度增生性疾病為癌症。於一些實施例中，該癌症為癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤或精原細胞瘤。於一些實施例中，該癌症為皮膚T-細胞淋巴瘤（CTCL）。於其他實施例中，該癌症為：膀胱癌、血癌、骨癌、腦癌、乳

癌、中樞神經系統癌、子宮頸癌、結腸癌、子宮內膜癌、食道癌、膽囊癌、生殖器癌、泌尿生殖道癌、頭癌、腎癌、喉癌、肝癌、肺癌、肌肉組織癌、頸癌、口或鼻黏膜癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、皮膚癌、脾臟癌、小腸癌、大腸癌、胃癌、睪丸癌或甲狀腺癌。於一些實施例中，該化合物或醫藥組合物係經口、經動脈內、經靜脈內或經局部投與。於一些實施例中，該化合物或醫藥組合物係經局部投與。

【0016】 本發明之其他目標、特徵及優點將自下列實施方式變得顯而易見。然而，應瞭解，當指示本發明之特定實施例時，實施方式及特定實例僅以說明之方式給出，因為本發明之精神及範圍內之各種變化及修改將自此實施方式對熟習此項技術者而言變得顯而易見。請注意，僅因為特定化合物歸於一個特定通式並不意指其不可還屬於另一通式。

【實施方式】

【0017】 本申請案主張2017年11月10日申請之美國臨時申請案第62/584,591號之優先權，其全部內容以引用的方式併入本文中。

【0018】 本發明提供咖啡酸衍生物。本文亦提供其醫藥組合物及使用此等化合物及醫藥組合物之方法。

【0019】

I. 化合物及其調配物

A. 化合物

例如，於以上發明內容中及於以下申請專利範圍中顯示本發明化合物(亦稱作「本發明化合物(compounds of the present disclosure)」)。其可使用實例部分中所概述之合成方法製得。此等方法可使用如由熟習此項技術者所應用之有機化學原理及技術進一步修改及最佳化。例如，於

Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, (2013) (其以引用的方式併入本文中)中教示此等原理及技術。此外，合成方法可使用如由熟習此項技術者所應用之製程化學之原理及技術進一步修改及最佳化用於製備型、試驗型或大規模生產，以分批或連續方式。例如，於 Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists* (2012) (其以引用的方式併入本文中)中教示此等原理及技術。

【0020】 本發明之所有化合物可用於預防及治療本文中或另外所討論之一或多種疾病或病症。於一些實施例中，然而，本文中作為中間體、代謝物及/或前藥表徵或例示之化合物中之一或多者亦可用於預防及治療一或多種疾病或病症。因而，除非明確相反指定，否則將本發明之所有化合物視作「活性化合物」及「治療化合物」，涵蓋其用作活性醫藥成分 (API)。用於人類或獸醫使用之實際適宜性通常使用臨床試驗方案及監管程序(諸如藉由食品及藥物管理局(Food and Drug Administration/FDA)管理之彼等)之組合來確定。在美國，FDA負責藉由確保人類及獸用藥物、疫苗及其他生物產品及醫藥裝置之安全性、有效性、品質及安全來保護公眾健康。

【0021】 於一些實施例中，本發明化合物具有以下優點：其可較先前技術已知之化合物更有效、較之更少毒性、較之更長時間作用、較之更強效、較之產生更少副作用、較之更容易被吸收及/或較之具有更佳藥物動力學特性(例如，更高口服生物可利用率及/或更低清除率)，及/或具有超過先前技術已知之化合物之其他有用藥理、物理或化學性質，無論是否用於本文中或另外所指定之適應症。

【0022】 本發明化合物可含有一或多個不對稱取代之碳或氮原子，且可呈光學活性或外消旋形式單離。因此，除非明確指示特定立體化學或異構形式，否則意欲化學式之所有對掌性、非對映異構體、外消旋形式、差向異構體形式及所有幾何異構形式。化合物可呈外消旋物及外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物及個別非對映異構體出現。於一些實施例中，獲得單一非對映異構體。本發明化合物之對掌性中心可具有*S*或*R*構型。

【0023】 用於表示本發明化合物之化學式通常將僅顯示可能的若干不同互變異構體中之一者。例如，已知許多類型之酮基與對應烯醇基處於平衡中。相似地，許多類型之亞胺基與烯胺基處於平衡中。不管針對給定化合物描述哪種互變異構體，且不管哪種係最普遍，意欲給定化學式之所有互變異構體。

【0024】 此外，意欲組成本發明化合物之原子包含此等原子之所有同位素形式。如本文中所示，同位素包括具有相同原子數但是不同質量數之其等原子。舉一般實例而言且非限制性地，氫之同位素包括氕及氘，及碳之同位素包括¹³C及¹⁴C。

【0025】 本發明化合物亦可呈前藥形式存在。因為已知前藥增強醫藥之許多所需品質(例如，溶解度、生物可利用率、製造等)，若所需，則於本發明之一些方法中採用之化合物可呈前藥形式遞送。因此，本發明涵蓋本發明化合物之前藥以及遞送前藥之方法。本發明中採用之化合物之前藥可藉由以某種方式改性存在於該化合物中之官能團使得該改性以常規操作或活體內裂解為母體化合物而製備。因此，前藥包括(例如)本文中所述之化合物，其中羥基、胺基或羧基鍵合至任何基團，當對個體投與前藥

時，該基團裂解以各自形成羥基、胺基或羧酸。

【0026】於 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002) (其以引用的方式併入本文中)中呈現醫藥上可接受之鹽及其製備方法及用途之額外實例。

【0027】應瞭解，許多有機化合物可與溶劑形成複合物，於該等溶劑中其反應或其自該等溶劑沉澱或結晶。此等複合物被稱作「溶劑化物」。在溶劑為水之情況下，該複合物被稱作「水合物」。亦應瞭解，許多有機化合物可呈一種以上固體形式(包括結晶型及非晶型)存在。本文中所提供之化合物之所有固體形式(包括其任何溶劑化物)係於本發明之範圍內。

【0028】

B. 調配物

出於對需要此治療之患者投與之目的，醫藥調配物(亦稱作醫藥製劑、醫藥組合物、醫藥產品、藥物產品、藥劑(medicine/medication/medicament))包含利用適於指定投與途徑之一或多種賦形劑及/或藥物載劑調配之治療上有效量之本發明化合物。於一些實施例中，本發明化合物以適合治療人類及/或獸用患者之方式調配。於一些實施例中，調配包括將本發明化合物中之一或多者與下列賦形劑中之一或多者混合或組合：乳糖、蔗糖、澱粉粉末、鏈烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮及/或聚乙烯醇。於一些實施例中，例如，針對口服投與，可將醫藥調配物製成錠劑或裝入膠囊。於一些實施例中，可將化合物溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、

棉籽油、花生油、芝麻油、苧醇、氯化鈉及/或各種緩衝劑中或於其中製漿。醫藥調配物可經受習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可包含藥物載劑及/或賦形劑(諸如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、囊封劑(諸如脂質、樹狀大分子、聚合物、蛋白質(諸如白蛋白)或核酸)及緩衝劑等)。

【0029】 醫藥調配物可藉由各種方法投與，例如，口服或藉由注射(例如，皮下、靜脈內、腹膜內等)。取決於投與途徑，本發明化合物可以物質塗覆以保護化合物免於酸及可使化合物減能之其他自然條件之作用。為藉由除了非經腸投與外之方式投與活性化合物，可必要用防止其減能之物質塗覆化合物或將化合物與該物質共同投與。例如，活性化合物可於適宜載劑(例如，脂質體)或稀釋劑中對患者投與。醫藥上可接受之稀釋劑包括鹽水及水性緩衝溶液。脂質體包括水包油包水CGF乳化劑以及習知脂質體。

【0030】 本發明化合物亦可非經腸、經腹膜內、經脊柱內或經大腦內投與。分散液可於甘油、液體聚乙二醇及其混合物中及於油中製備。在儲存及使用之普通條件下，此等製劑可含有防腐劑以防止微生物之生長。

【0031】 適於可注射用途之醫藥組合物包含無菌水性溶液(在水溶性之情況下)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。載劑可為含有以下之溶劑或分散介質：例如，水、乙醇、多元醇(包括(但不限於)甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、其適宜混合物及植物油。可(例如)藉由使用包衣(諸如卵磷脂)，在分散體情況下之藉由維持所需粒度及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。微生物作用之預防可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑(包括(但不限於對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸及硫柳汞))達成。於許多情況下，較佳地包含等滲劑(例如，

糖、氯化鈉或多元醇(諸如甘露醇及山梨醇))於組合物中。可藉由包含延遲吸收之物劑(例如，單硬脂酸鋁或明膠)於組合物中來使可注射組合物延長吸收。

【0032】 本發明化合物可經口投與，例如，利用惰性稀釋劑或可同化食用載劑。亦可將化合物及其他成分封裝於硬或軟殼明膠膠囊中，壓縮成錠劑或直接併入個體之飲食中。針對口服治療投與，本發明化合物可與賦形劑合併且呈可攝取錠劑、頰錠劑、口含錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、晶片及類似口服調配物之形式使用。當然，可改變組合物及製劑中之治療化合物之百分比。此等醫藥調配物中之治療化合物之量為使得將獲得適宜劑量之量。

【0033】 於一些實施例中，治療化合物亦可對皮膚、眼睛或黏膜局部投與。或者，若局部遞送至肺係所需，則治療化合物可呈乾粉或氣溶膠調配物藉由吸入投與。

【0034】 於一些實施例中，出於方便投與及劑量之均勻性，可有利地調配呈單位劑型之非經腸組合物。如本文中所用，單位劑型係指適用作待治療之個體之單一劑量之物理上離散單元；各單元包含與所需醫藥載劑結合為產生所需治療效果而計算之預定量之治療化合物。於一些實施例中，本發明之單位劑型之規格藉由以下決定且直接取決於以下：**(a)**治療化合物之獨特特徵及待達成之特定治療效果，及**(b)**配混此治療化合物來治療患者之選定病狀之技術中之固有限制。於一些實施例中，以足以治療與患者之病狀相關之病狀之治療上有效劑量投與活性化合物。例如，可於動物模型系統中評價化合物之功效，該模型系統可預測治療人類或另一種動物之疾病之功效。

【0035】於一些實施例中，治療化合物之有效劑量範圍可自用於各種不同動物之動物研究中確定之有效劑量推斷。一般而言，可根據下列公式(參見，例如，Reagan-Shaw等人，*FASEB J.*, 22(3): 659-661, 2008，其以引用的方式併入本文中)計算人類等效劑量(HED) (單位mg/kg)：

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{動物劑量(mg/kg)} \times (\text{動物}K_m / \text{人類}K_m)$$

【0036】轉換中 K_m 因子之使用導致更精確HED值，該等HED值係基於身體表面積(BSA)而非僅基於體重。人類及各種動物之 K_m 值係熟知。例如，平均60 kg人類(具有1.6 m²之BSA)之 K_m 為37，然而20 kg小孩(BSA 0.8 m²)將具有25之 K_m 。一些相關動物模型之 K_m 亦係熟知，包括：小鼠 K_m 為3 (給定0.02 kg之重量及0.007之BSA)；倉鼠 K_m 為5 (給定0.08 kg之重量及0.02之BSA)；大鼠 K_m 為6 (給定0.15 kg之重量及0.025之BSA)及猴 K_m 為12 (給定3 kg之重量及0.24之BSA)。

【0037】治療組合物之精確量取決於從業者之判斷且對各個體係特有的。雖然如此，經計算之HED劑量提供一般指導。影響劑量之其他因素包括患者之身體及臨床狀態、投與途徑、治療之預期目標及特定治療調配物之效能、穩定性及毒性。

【0038】對個體投與之本發明化合物或包含本發明化合物之組合物之實際劑量可藉由諸如以下之身體及生理因素確定：所治療之動物之類型、年齡、性別、體重、病狀之嚴重度、在治療之疾病之類型、先前或同時治療干預、個體之原發症及投與途徑。此等因素可藉由熟習技工確定。負責投與之從業者通常將確定組合物中之活性成分之濃度及用於個別個體之適宜劑量。萬一出現任何併發症，該劑量可藉由個別醫師調整。

【0039】於一些實施例中，治療上有效量通常將自約0.001 mg/kg

至約1000 mg/kg、自約0.01 mg/kg至約750 mg/kg、自約100 mg/kg至約500 mg/kg、自約1 mg/kg至約250 mg/kg、自約10 mg/kg至約150 mg/kg變化，以每日一或多個劑量投與持續一或若干天(當然取決於投與模式及以上所討論之因素)。其他適宜劑量範圍包括1 mg至10,000 mg/天、100 mg至10,000 mg/天、500 mg至10,000 mg/天及500 mg至1,000 mg/天。於一些特定實施例中，該量係小於10,000 mg/天，其中範圍為750 mg至9,000 mg/天。

【0040】 於一些實施例中，醫藥調配物中之活性化合物之量係約2至約75重量%。於一些此等實施例中，該量係約25至約60重量%。

【0041】 涵蓋藥劑之單個或多個劑量。遞送多個劑量之所需時間間隔可由一般技術者採用不超過常規實驗確定。作為實例，可以約12小時間隔每日投與兩個劑量給個體。於一些實施例中，每日一次投與藥劑。












【0042】 可按照常規方案投與藥劑。如本文中所用，常規方案係指預定之指定時間段。常規方案可涵蓋長度相同或不同之時間段，只要該方案經預定。例如，常規方案可涉及以下投與：每日兩次、每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、每週基準、每月基準或中間任何設定之天數或週數。或者，預定常規方案可涉及第一週每日兩次基準投與，接著每日一次基準投與持續若干月等。於其他實施例中，本發明提供可經口服之藥劑且其時序係或非取決於食物攝取。因此，例如，可每天早上及/或每天晚上服用藥劑，不管個體何時已進食或將進食。

【0043】

C. 定義

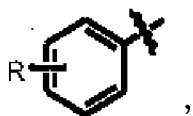
當於上下文中使用化學基團時，「氫」意指-H；「羥基」意指

-OH；「側氧基」意指=O；「羰基」意指-C(=O)-；「羧基」意指-C(=O)OH (亦寫作-COOH或-CO₂H)；「鹵基」獨立地意指-F、-Cl、-Br或-I；「胺基」意指-NH₂；「羥胺基」意指-NHOH；「硝基」意指-NO₂；亞胺基意指=NH；「氰基」意指-CN；「異氰酸酯」意指-N=C=O；「疊氮基」意指-N₃；於單價背景中，「磷酸酯」意指-OP(O)(OH)₂或其去質子化形式；於二價背景中，「磷酸酯」意指-OP(O)(OH)O-或其去質子化形式；「巯基」意指-SH；及「硫代」意指=S；「磺醯基」意指-S(O)₂-；及「亞磺醯基」意指-S(O)-。

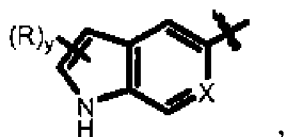
【0044】於化學式之背景中，符號「-」意指單鍵，「=」意指雙鍵，及「≡」意指三鍵。符號「----」表示視情況可選的鍵，若存在，則其係單或雙。「≡」表示單鍵或雙鍵。因此，式  涵蓋(例如) 、、、 及 。及應瞭解，無一個此環原子形成一個以上雙鍵之部分。此外，應注意，當連接一或兩個立體異構原子時，共價鍵符號「-」不指示任何較佳立體化學。相反，其涵蓋所有立體異構體以及其混合物。當垂直跨鍵繪示(例如，針對甲基之 )時，符號「」指示基團之連接點。應注意，連接點通常僅針對較大基團以此方式識別以輔助讀者明白地識別連接點。符號「」意指單鍵，其中連接至楔形物厚端之基團係「離開頁面」。符號「」意指單鍵，其中連接至楔形物厚端之基團係「進入頁面」。符號「」意指單鍵，其中雙鍵周圍之幾何學(例如，*E*或*Z*)未經定義。因此意欲兩種選擇以及其組合。本申請案中顯示之結構之原子上之任何未經定義之價含蓄地表示連接至該原子之氫原子。碳原子上之粗體點指示連接至該碳之氫在紙平面之外定向。

【0045】當描述變數為環系上之「漂浮基團」時，例如，下式中之

基團「R」：



則該變數可置換連接至環原子中之任一者之任何氫原子(包括描述、暗示或明確定義之氫)，只要形成穩定結構。當描述變數為稠合環系上之「漂浮基團」時，例如，下式中之基團「R」：



則該變數可置換連接至任一稠合環之環原子中之任一者之任何氫，除非另有指定。可置換氫包括描述之氫(例如，連接至上式中之氫之氫)、暗示之氫(例如，未顯示但是理解為存在之上式之氫)、明確定義之氫及視情況可選的氫，該氫之存在取決於環原子之同一性(例如，連接至基團X之氫，當X等於-CH-時)，只要形成穩定結構。於所述實例中，R可存在於稠合環系之5-員或6-員環上。於上式中，直接跟隨封閉於圓括號內之R之下標字母「y」表示數位變數。除非另有指定，否則此變數可為0、1、2或大於2之任何整數，其僅受環或環系之可置換氫原子之最大數目限制。

【0046】 針對化學基團及化合物類別，該基團或類別中之碳原子之數目係如下所指示：「C_n」定義基團/類別中之碳原子之準確數目(n)。

「C_{≤n}」定義可於基團/類別中之碳原子之最大數目(n)，其中針對討論中之基團/類別之最小數目儘可能小。例如，應瞭解，基團「烷基_(C_{≤8})」、「環烷二基_(C_{≤8})」、「雜芳基_(C_{≤8})」及「醯基_(C_{≤8})」中之碳原子之最小數目為一，基團「烯基_(C_{≤8})」、「炔基_(C_{≤8})」及「雜環烷基_(C_{≤8})」中之碳原子之最小數目為二，基團「環烷基_(C_{≤8})」中之碳原子之最小數目為三，及

基團「芳基($C_{\leq 8}$)」及亞芳基($C_{\leq 8}$)」中之碳原子之最小數目為六。「 C_n-n' 」定義基團中之碳原子之最小數目(n)及最大數目(n')二者。因此，「烷基(C_{2-10})」指示具有2至10個碳原子之其等烷基。此等碳數目指示符可先於或跟隨化學基團或類別，其修飾且其可或可不封閉於圓括號內，而不表示含義之任何變化。因此，術語「 C_5 -烯烴」、「 C_5 -炔烴」、「烯烴(C_5)」及「炔烴 C_5 」均係同義。當本文中所述之化學基團或化合物類別中之任一者由術語「經取代」修飾時，不計算置換氫原子之基團中之任何碳原子。因此，甲氧基己基(其具有總共七個碳原子)為經取代之烷基(C_{1-6})之實例。除非另有指定，否則於權利要求集中所列之無碳原子限制之任何化學基團或化合物類別具有小於或等於十二之碳原子限制。

【0047】 當用於修飾化合物或化學基團時，術語「飽和」意指不具有碳-碳雙鍵且不具有碳-碳三鍵之化合物或化學基團，除如下所述外。當使用該術語修飾原子時，其意指該原子非任何雙鍵或三鍵之部分。於飽和基團之經取代形式之情況下，可存在一或多個碳氧雙鍵或碳氮雙鍵。及當此鍵存在時，則不排除可作為酮-烯醇互變異構或亞胺/烯胺互變異構之部分出現之碳-碳雙鍵。當使用術語「飽和」修飾物質之溶液時，其意指該物質不可再溶解於該溶液中。


【0048】 術語「脂族」表示如此修飾之化合物或化學基團為無環或環狀，但是非芳族化合物或基團。於脂族化合物/基團中，碳原子可以直鏈、分支鏈或非芳族環(脂族環)連接在一起。脂族化合物/基團可係飽和(其藉由碳-碳單鍵連接(烷烴/烷基))，或不飽和，具有一或多個碳-碳雙鍵(烯烴/烯基)或具有一或多個碳-碳三鍵(炔烴/炔基)。

【0049】 術語「芳族」表示如此修飾之化合物或化學基團具有原子

之平面不飽和環，該等原子具有完全共軛之環狀 π 系中之 $4n + 2$ 個電子。

【0050】當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「烷基」係指單價飽和脂族基團，其以碳原子作為連接點，直鏈或分支無環結構且無除了碳及氫外之原子。基團 $-\text{CH}_3$ (Me)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Pr 或丙基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*i*-Pr、^{*i*}Pr 或異丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Bu)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (第二丁基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (異丁基)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (第三丁基、*t*-丁基、*t*-Bu 或 ^{*t*}Bu) 及 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (新戊基) 為烷基之非限制性實例。當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「烷二基」係指二價飽和脂族基團，其以一或兩個飽和碳原子作為連接點，直鏈或分支無環結構，無碳-碳雙鍵或三鍵，且無除了碳及氫外之原子。基團 $-\text{CH}_2-$ (亞甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 為烷二基之非限制性實例。當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「亞烷基」係指二價基團 $=\text{CRR}'$ ，其中R及R'獨立地為氫或烷基。亞烷基之非限制性實例包括： $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 及 $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 。「烷烴」係指具有式H-R之化合物類別，其中R為烷基，此術語係如上所定義。當以「經取代」修飾語使用此等術語中之任一者時，一或多個氫原子已獨立地經下列置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。下列基團為經取代烷基之非限制性實例： $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。術語「鹵烷

基」為經取代烷基之子集，其中將氫原子置換限制為鹵基(即， $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$)使得碳、氫及鹵素外不存在其他原子。基團 $-CH_2Cl$ 為鹵烷基之非限制性實例。術語「氟烷基」為經取代烷基之子集，其中將氫原子置換限制為氟使得碳、氫及氟外不存在其他原子。基團 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 及 $-CH_2CF_3$ 為氟烷基之非限制性實例。

【0051】當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「環烷基」係指單價飽和脂族基團，其以碳原子作為連接點，該碳原子形成一或多個非芳族環結構之部分，無碳-碳雙鍵或三鍵，且無除了碳及氫外之原子。非限制性實例包括： $-CH(CH_2)_2$ (環丙基)、環丁基、環戊基或環己基(Cy)。如本文中所示，該術語不排除連接至非芳族環結構之碳原子之一或多個烷基(碳數目限制許可)之存在。當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「環烷二基」係指二價飽和脂族基團，其以兩個碳原子作為連接點，無碳-碳雙鍵或三鍵，且無除了碳及氫外之原子。基團  為環烷二基之非限制性實例。「環烷烴」係指具有式 $H-R$ 之化合物類別，其中 R 為環烷基，此術語如上所定義。當以「經取代」修飾語使用此等術語中之任一者時，一或多個氫原子已獨立地經以下置換： $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2OH$ 或 $-S(O)_2NH_2$ 。

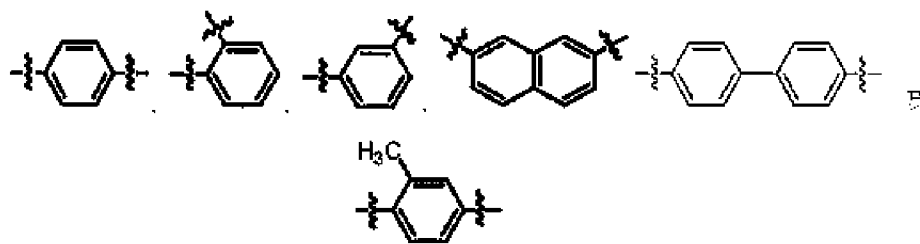
【0052】當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「烯基」係指單價不飽和脂族基團，其以碳原子作為連接點，直鏈或分支鏈、無環結構，至少一個非芳族碳-碳雙鍵，無碳-碳三鍵，且無除了碳及氫外之原子。非

限制性實例包括： $-\text{CH}=\text{CH}_2$ （乙烯基）、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ （烯丙基）、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 及 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ 。當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「烯二基」係指二價不飽和脂族基團，其以兩個碳原子作為連接點，直鏈或分支鏈無環結構，至少一個非芳族碳-碳雙鍵，無碳-碳三鍵，且無除了碳及氫外之原子。基團 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 為烯二基之非限制性實例。應注意，雖然烯二基係脂族，一旦在兩端處連接，不排除此基團形成芳族結構之部分。術語「烯烴(alkene)」及「烯烴(olefin)」係同義且係指具有式 $\text{H}-\text{R}$ 之化合物類別，其中 R 為烯基，此術語如上所定義。相似地，術語「末端烯烴」及「 α -烯烴」係同義且係指僅具有一個碳-碳雙鍵之烯烴，其中該鍵為分子末端處之乙烯基之部分。當以「經取代」修飾語使用此等術語中之任一者時，一或多個氫原子已獨立地經以下置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。基團 $-\text{CH}=\text{CHF}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCl}$ 及 $-\text{CH}=\text{CHBr}$ 為經取代烯基之非限制性實例。

【0053】 當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「炔基」係指單價不飽和脂族基團，其以碳原子作為連接點，直鏈或分支鏈無環結構，至少一個碳-碳三鍵，且無除了碳及氫外之原子。如本文中所用，術語炔基不排除一或多個非芳族碳-碳雙鍵之存在。基團 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 為炔基之非限制性實例。「炔烴」係指具有式 $\text{H}-\text{R}$ 之化合

物類別，其中R為烴基。當以「經取代」修飾語使用此等術語中之任一者時，一或多個氫原子已獨立地經以下置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。

【0054】 當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「芳基」係指單價不飽和芳族基團，其以芳族碳原子作為連接點，該碳原子形成一或多個芳環結構(各者具有六個均為碳之環原子)之部分，且其中該基團不包括除了碳及氫外之原子。若存在一個以上環，則該等環可經稠合或不經稠合。利用共價鍵連接未稠合環。如本文中所用，術語芳基不排除連接至第一芳環或存在之任何額外芳環之一或多個烷基之存在(碳數目限制許可)。芳基之非限制性實例包括苯基(Ph)、甲苯基、(二甲基)苯基、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (乙苯基)、萘基及衍生自聯苯基之單價基團(例如，4-苯基苯基)。當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「芳烴二基」係指二價芳族基團，其以兩個芳族碳原子作為連接點，該等碳原子形成一或多個六-員芳環結構(各者具有六個均為碳之環原子)之部分，且其中該二價基團不包括除了碳及氫外之原子。如本文中所用，術語芳烴二基不排除連接至第一芳環或存在之任何額外芳環之一或多個烷基之存在(碳數目限制許可)。若存在一個以上環，則該等環可經稠合或不經稠合。利用共價鍵連接未稠合環。芳烴二基之非限制性實例包括：



「芳烴」係指具有式H-R之化合物類別，其中R為芳基，該術語如上所定義。苯及甲苯為芳烴之非限制性實例。當以「經取代」修飾語使用此等術語中之任一者時，一或多個氫原子已獨立地經以下置換：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH或-S(O)₂NH₂。

【0055】當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「芳烷基」係指單價基團-烷二基-芳基，其中以與以上所提供之定義一致之方式使用術語烷二基及芳基各者。非限制性實例為：苯甲基(苄基，Bn)及2-苯基-乙基。當以「經取代」修飾語使用術語芳烷基時，來自烷二基及/或芳基之一或多個氫原子已獨立地經以下置換：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH或-S(O)₂NH₂。經取代芳烷基之非限制性實例為：(3-氯苯基)-甲基及2-氯-2-苯基-乙-1-基。

【0056】當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「雜芳基」係指單價芳族基團，其以芳族碳原子或氮原子作為連接點，該碳原子或氮原子形成一或多個芳環結構(各者具有三至八個環原子)之部分，其中芳環結構

之環原子中之至少一者為氮、氧或硫，且其中該雜芳基不包括除了碳、氫、芳族氮、芳族氧或芳族硫外之原子。若存在一個以上環，則該等環經稠合；然而，術語雜芳基不排除連接至一或多個環原子之一或多個烷基或芳基之存在(碳數目限制許可)。雜芳基之非限制性實例包括呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基(Im)、異噁唑基、甲基吡啶基、噁唑基、苯基吡啶基、吡啶基(pyridinyl/pyridyl)、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、三嗪基、四唑基、噻唑基、噻吩基及三唑基。術語「*N*-雜芳基」係指以氮原子作為連接點之雜芳基。「雜芳烴」係指具有式H-R之化合物類別，其中R為雜芳基。吡啶及喹啉為雜芳烴之非限制性實例。當以「經取代」修飾語使用此等術語時，一或多個氫原子已獨立地經以下置換：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH或-S(O)₂NH₂。

【0057】 當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「雜環烷基」係指單價非芳族基團，其以碳原子或氮原子作為連接點，該碳原子或氮原子形成一或多個非芳環結構(各者具有三至八個環原子)之部分，其中該非芳環結構之環原子中之至少一者為氮、氧或硫，且其中該雜環烷基不包括除了碳、氫、氮、氧及硫外之原子。若存在一個以上環，則該等環經稠合。如本文中所示，該術語不排除連接至一或多個環原子之一或多個烷基之存在(碳數目限制許可)。同樣，該術語不排除環或環系中之一或多個雙鍵之存在，只要所得基團保持非芳族。雜環烷基之非限制性實例包括氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、

四氫咪喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、哌喃基、氧雜環丙烷基及氧雜環丁烷基。術語「*N*-雜環烷基」係指以氮原子作為連接點之雜環烷基。*N*-吡咯啉基為此基團之實例。當以「經取代」修飾語使用此等術語時，一或多個氫原子已獨立地經以下置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。

【0058】 當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「醯基」係指基團 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，其中R為氫、烷基、環烷基或芳基，其等術語如上所定義。基團 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ （乙醯基，Ac）、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 為醯基之非限制性實例。以類似方式定義「硫代醯基」，不同之處在於基團 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 之氧原子已經硫原子置換， $-\text{C}(\text{S})\text{R}$ 。術語「醛」對應於連接至 $-\text{CHO}$ 基團之如上所定義之烷基。當以「經取代」修飾語使用此等術語中之任一者時，一或多個氫原子(若有的話，則包括直接連接至羰基或硫代羰基之碳原子之氫原子)已獨立地經以下置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。基團 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ （羧基）、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ （甲基羧基）、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ （胺甲醯基）及 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 為經取代醯基之非限制性實例。

【0059】當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「烷氧基」係指基團-OR，其中R為烷基，該術語如上所定義。非限制性實例包括：-OCH₃（甲氧基）、-OCH₂CH₃（乙氧基）、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂（異丙氧基）或-OC(CH₃)₃（第三丁氧基）。當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「環烷氧基」、「烯氧基」、「炔氧基」、「芳氧基」、「芳烷氧基」、「雜芳氧基」、「雜環烷氧基」及「醯氧基」係指如-OR所定義之基團，其中R各自為環烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜環烷基及醯基。當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「烷硫基」及「醯硫基」係指基團-SR，其中R各自為烷基及醯基。術語「醇」對應於如上所定義之烷烴，其中氫原子中之至少一者已經經基置換。術語「醚」對應於如上所定義之烷烴，其中氫原子中之至少一者已經烷氧基置換。當以「經取代」修飾語使用此等術語中之任一者時，一或多個氫原子已獨立地經以下置換：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH或-S(O)₂NH₂。

【0060】當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「烷胺基」係指基團-NHR，其中R為烷基，如上定義該術語。非限制性實例包括：-NHCH₃及-NHCH₂CH₃。當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「二烷胺基」係指基團-NRR'，其中R及R'可為相同或不同烷基。二烷胺基之非限制性實例包括：-N(CH₃)₂及-N(CH₃)(CH₂CH₃)。當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「環烷基胺基」、「烯胺基」、「炔胺基」、「芳胺基」、「芳烷基胺基」、「雜芳基胺基」、「雜環烷基胺基」及「烷氧

基胺基」係指如-NHR所定義之基團，其中R各自為環烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜環烷基及烷氧基。芳胺基之非限制性實例為-NHC₆H₅。當在無「經取代」修飾語下使用時，術語「醯胺基(amido/acylamino)」係指基團-NHR，其中R為醯基，該術語如上所定義。醯胺基之非限制性實例為-NHC(O)CH₃。當以「經取代」修飾語使用此等術語中之任一者時，連接至碳原子之一或多個氫原子已獨立地經以下置換：-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH 或 -S(O)₂NH₂。基團 -NHC(O)OCH₃ 及 -NHC(O)NHCH₃為經取代醯胺基之非限制性實例。

【0061】 當於申請專利範圍及/或說明書中結合術語「包括」使用時，詞「一(a/an)」之使用可意指「一個」，但是其亦與「一或多個」、「至少一個」及「一個或一個以上」之含義一致。

【0062】 整篇本申請案中，使用術語「約」指示值包含針對為測定該值採用之裝置、方法之固有誤差變化或在研究個體中存在之變化。

【0063】 「活性成分」(AI) (亦稱作活性化合物、活性物質、活性劑、醫藥劑、藥劑、生物活性分子或治療化合物)為具生物活性之醫藥藥物或殺蟲劑中之成分。相似術語活性醫藥成分(API)及主體活性物質亦用於藥劑中，且術語活性物質可用於殺蟲劑調配物。

【0064】 術語「包括」、「具有」及「包含」為開放式連接動詞。此等動詞中之一或多者之任何形式或時態(諸如「包括(comprises/comprising)」、「具有(has/having)」及「包含

(includes/including)」)亦係開放式。例如，「包括」、「具有」或「包含」一或多個步驟之任何方法不受限於僅進行其等一或多個步驟且亦涵蓋其他未列出之步驟。

【0065】 如本說明書及/或申請專利範圍中所用，術語「有效」意指足以實現所需、預期或意欲結果。當於利用化合物治療患者或個體之背景中使用時，「有效量」、「治療上有效量」或「醫藥上有效量」意指該化合物之量，當對個體或患者投與來治療或預防疾病時，其為足以產生治療效益(例如，有效可重複地、減少、降低、抑制或以其他方式阻止癌細胞之生長)之量。於治療個體之背景中，有效量係足以產生治療效益。如本文中所示，術語「治療效益」係指關於個體之細胞增生性疾病之醫學治療會促進或增強個體之幸福的任何事情。此之非詳盡實例之清單包括延長患者之生命任何時間段；減少或延遲疾病之腫瘤發展；減少過度增生；減少腫瘤生長；延遲轉移；降低癌細胞、腫瘤細胞或任何其他過度增生性細胞之增生速率；誘導任何經處理細胞或任何受經處理細胞影響之細胞之細胞凋亡；及/或減少個體之疼痛，該疼痛可歸因於患者之病狀。

【0066】 「賦形劑」為與藥劑、醫藥組合物、調配物或藥物遞送系統之活性成分一起調配之醫藥上可接受之物質。可使用賦形劑(例如)來穩定組合物，增積組合物(因此當用於此目的時，經常稱作「增積劑」、「填料」或「稀釋劑」)或賦予呈最終劑型之活性成分之治療強化，諸如促進藥物吸收、減低黏度或增加溶解度。賦形劑包括抗黏附劑、黏合劑、塗料、著色劑、崩解劑、調味劑、助流劑、潤滑劑、防腐劑、吸附劑、甜味劑及媒劑之醫藥上可接受之形式。用作運送活性成分之介質之主要賦形劑通常被稱作媒劑。賦形劑除了幫助活體外穩定性(諸如防止隨著預期貨

架期變性或聚集)外亦可用於製造過程中，例如，諸如藉由促進粉末流動性或不黏性質幫助處理活性物質。賦形劑之適宜性通常將取決於投與途徑、劑型、活性成分以及其他因素變化。

【0067】 當用作化合物之修飾語時，術語「水合物」意指該化合物具有與各化合物分子締合之少於一個(例如，半水合物)、一個(例如，單水合物)或大於一個(例如，二水合物)水分子，諸如呈化合物之固體形式。

【0068】 如本文中所用，術語「 IC_{50} 」係指為獲得之最大反應之50%的抑制劑量。此定量量度指示需要多少特定藥物或其他物質(抑制劑)來抑制給定生物、生化或化學過程(或過程之組分，即，酵素、細胞、細胞受體或微生物)的一半。

【0069】 第一化合物之「異構體」為單獨化合物，其中各分子含有與第一化合物相同之構成原子，但是其等原子於三維中之構型不同。

【0070】 如本文中所用，術語「患者」或「個體」係指活的哺乳動物有機體，諸如人類、猴、牛、綿羊、山羊、犬、貓、小鼠、大鼠、豚鼠或其轉殖基因物種。於某些實施例中，該患者或個體係靈長類。人類患者之非限制性實例為成人、青少年、嬰兒及胎兒。

【0071】 如本文中一般所用，「醫藥上可接受」係指於合理醫學判斷範圍內，適用於與人類及動物之組織、器官及/或體液接觸而無過量毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且符合合理效益/風險比之其等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0072】 「醫藥上可接受之鹽」意指本發明化合物之鹽，其係醫藥上可接受，如上所定義，且其具有所需藥理活性。此等鹽之非限制性實例

包括與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸)形成之酸加成鹽；或與諸如以下有機酸形成之酸加成鹽：1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、2-萘磺酸、3-苯丙酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、4-甲基二環[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、乙酸、脂族單甲酸及二甲酸、脂族硫酸、芳族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環戊烷丙酸、乙磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羥基萘甲酸、乳酸、十二烷基硫酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、黏康酸、鄰(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、草酸、對氯苯磺酸、經苯基取代之烷酸、丙酸、對甲苯磺酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、第三丁基乙酸及三甲基乙酸。醫藥上可接受之鹽亦包括鹼加成鹽，當存在之酸性質子能與無機鹼或有機鹼反應時，其可形成。可接受之無機鹼包括氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋁及氫氧化鈣。可接受之有機鹼之非限制性實例包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇及*N*-甲基葡萄糖胺。應知曉，形成本發明之任何鹽之一部分之特定陰離子或陽離子係不重要，只要該鹽作為整體係藥理上可接受。於*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl及C. G. Wermuth編輯，Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)中呈現醫藥上可接受之鹽及其製備及使用方法之額外實例。

【0073】 「醫藥上可接受之載劑」、「藥物載劑」或簡言之「載劑」為與活性成分藥劑一起調配之醫藥上可接受之物質，其涉及攜帶、遞送及/或運輸化學藥劑。可使用藥物載劑改善藥物之遞送及有效性，包括(例如)調整藥物生物可利用率、降低藥物代謝及/或減少藥物毒性之可控釋放技術。一些藥物載劑可增加藥物遞送至特定靶位點之有效性。載劑之實

例包括：脂質體、微球(例如，由聚(乳酸-共-乙醇酸)製得)、白蛋白微球、合成聚合物、奈米纖維、蛋白質-DNA複合體、蛋白質共軛物、紅血球、病毒小體及樹狀大分子。

【0074】 「醫藥藥物」(亦稱作醫藥、醫藥劑、醫藥製劑、醫藥組合物、醫藥調配物、醫藥產品、藥劑產品、藥劑(medicine/medication/medicament)或簡言之藥物)為用於診斷、治癒、治療或預防疾病之藥物。活性成分(AI) (以上所定義)為具有生物活性之醫藥藥物或殺蟲劑中之成分。相似術語活性醫藥成分(API)及主體活性亦用於藥劑中，且術語活性物質可用於殺蟲劑調配物。一些藥劑及殺蟲劑產品可含有一種以上活性成分。與活性成分相反，非活性成分於醫藥背景中通常被稱作賦形劑(以上所定義)。

【0075】 「預防(Prevention/preventing)」包括：(1)抑制可處於疾病風險及/或預診斷為該疾病但是尚未經歷或顯示該疾病之病理學或症狀學中之任一者或所有之個體或患者之疾病的發作，及/或(2)減慢可處於疾病風險及/或預診斷為該疾病但是尚未經歷或顯示該疾病之病理學或症狀學中之任一者或所有之個體或患者之疾病之病理學或症狀學的發作。

【0076】 「前藥」意指可於活體內代謝轉化成本發明抑制劑之化合物。前藥自身亦可或可不具有相對於給定靶蛋白之活性。例如，可作為酯投與包含羥基之化合物，該酯於活體內藉由水解轉化成羥基化合物。可於活體內轉化成羥基化合物之適宜酯之非限制性實例包括：乙酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水楊酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富馬酸酯、馬來酸酯、亞甲基-雙-β-羥基萘甲酸酯、龍膽酸酯、羥乙基磺酸酯、二對甲苯醯基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯

磺酸酯、對甲苯磺酸酯、環己基胺基磺酸酯、奎尼酸酯及胺基酸之酯。相似地，可作為醯胺投與包含胺基之化合物，該醯胺於活體內藉由水解轉化成胺化合物。

【0077】 「立體異構體」或「光學異構體」為給定化合物之異構體，其中相同原子連接至相同其他原子，但是其等原子於三維中之構型不同。「對映異構體」為給定化合物之彼此為鏡像(如左右手)之立體異構體。「非對映異構體」為給定化合物之非為對映異構體之立體異構體。對掌性分子含有對掌性中心，亦稱作立體中心或立體異構中心，其為攜帶基團之分子中之任何點(儘管不必為原子)使得任何兩個基團之互換導致立體異構體。於有機化合物中，對掌性中心通常為碳、磷或硫原子，雖然其他原子亦可為有機及無機化合物之立體中心。分子可具有多個立體中心，提供給其許多立體異構體。於立體異構係由於四面體立體異構中心(例如，四面體碳)之化合物中，假設可能的立體異構體之總數目將不超過 2^n ，其中 n 為四面體立體中心之數目。對稱分子經常具有少於立體異構體之最大可能數目。將對映異構體之50:50混合物稱作外消旋混合物。或者，可將對映異構體之混合物以對映體方式增濃使得一種對映異構體以大於50%之量存在。通常，可使用此項技術中已知技術解析或分離對映異構體及/或非對映異構體。期望針對立體化學尚未限定的任何立體中心或對掌性軸，立體中心或對掌性軸可以其*R*型、*S*型或作為*R*及*S*型之混合物(包括外消旋及非外消旋混合物)存在。如本文中所示，短語「實質上無其他立體異構體」意指組合物含有 $\leq 15\%$ ，更佳地 $\leq 10\%$ ，甚至更佳地 $\leq 5\%$ 或最佳地 $\leq 1\%$ 之另一種立體異構體。

【0078】 「治療(Treatment/treating)」包括(1)抑制正經歷或顯示疾

病之病理學或症狀學之個體或患者之疾病(例如，阻止病理學及/或症狀學之進一步發展)，(2)改善正經歷或顯示疾病之病理學或症狀學之個體或患者之疾病(例如，逆轉病理學及/或症狀學)，及/或(3)實現正經歷或顯示疾病之病理學或症狀學之個體或患者之疾病的任何可量測減少。

【0079】 以上定義取代於以引用的方式併入本文中之任何參考文獻中之任何衝突定義。然而，不應認為定義某些術語之事實指示任何未經定義之術語係不確定。相反，據信使用之所有術語用術語描述本發明使得一般技術者可瞭解範圍並實踐本發明。

【0080】

II. 癌症及其他過度增生性疾病

當過度增生性疾病可與造成細胞開始不受控制地繁殖之任何疾病相關時，原型實例為癌症。過度增生性疾病之另一實例為乾癬。癌症之關鍵要素中之一者為細胞之正常細胞凋亡週期被中斷及因此中斷細胞生長之藥劑作為治療此等疾病之治療劑係重要的。於本發明中，本文中所述之咖啡酸衍生物可用於導致減少之細胞計數及因而可潛在用於治療各種類型之癌系。於一些態樣中，預期本文中所述之咖啡酸衍生物可用於治療幾乎任何惡性病。

【0081】 可利用本發明化合物治療之癌細胞包括(但不限於)來自以下之細胞：膀胱、血液、骨頭、骨髓、腦、乳、結腸、食道、胃腸、牙齦、頭、腎、肝、肺、鼻咽、頸、卵巢、前列腺、皮膚、胃、胰、睪丸、舌頭、子宮頸或子宮。此外，癌症具體而言可為下列組織學類型，但其不限於此等：惡性腫瘤、癌、未分化癌、巨型紡錘體細胞癌、小細胞癌、乳頭狀癌、鱗狀細胞癌、淋巴上皮癌、基底細胞癌、毛母質癌、移行細胞

癌、乳頭狀移行細胞癌、腺癌、惡性胃泌素瘤、膽管癌、肝細胞癌、組合之肝細胞癌及膽管癌、小梁狀腺癌、腺樣囊性癌、腺瘤性息肉內腺癌、家族性結腸息肉腺癌、實體癌、惡性類癌腫瘤、鰓-肺泡腺癌、乳頭狀腺癌、不染色細胞癌、嗜酸細胞癌、嗜酸性腺癌、嗜鹼細胞癌、透明細胞腺癌、粒細胞癌、濾泡狀腺癌、乳頭狀及濾泡狀腺癌、非包膜硬化性癌、腎上腺皮質癌、子宮內膜樣癌、皮膚附件癌、大汗腺癌、皮脂腺癌、盯瞷腺癌、黏液表皮樣癌、囊腺癌、乳頭狀囊腺癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、黏液性腺癌、印戒細胞癌、浸潤性導管癌、髓樣癌、小葉癌、炎性癌、乳房派傑氏病(Paget's disease)、腺細胞癌、腺鱗癌、腺癌w/鱗狀細胞化生、惡性胸腺瘤、惡性卵巢間質腫瘤、惡性卵泡膜細胞瘤、惡性粒細胞瘤、惡性睪丸母細胞瘤、塞爾托利(sertoli)細胞癌、惡性萊迪希(Leydig)細胞瘤、惡性脂質細胞瘤、惡性副神經節瘤、惡性乳房外副神經節瘤、嗜鉻細胞瘤、血管球肉瘤、惡性黑色素瘤、非黑色素性黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、巨大色素痣中之惡性黑色素瘤、上皮樣細胞黑色素瘤、惡性藍色痣、肉瘤、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、腺泡狀橫紋肌肉瘤、間質肉瘤、惡性混合瘤、苗勒氏(Mullerian)混合瘤、腎母細胞瘤、肝母細胞瘤、癌肉瘤、惡性間質瘤、惡性布倫納(Brenner)腫瘤、惡性葉狀腫瘤、滑膜肉瘤、惡性間皮瘤、無性細胞瘤、胚胎癌、惡性畸胎瘤、惡性卵巢甲狀腺瘤、絨膜癌、惡性中腎瘤、血管肉瘤、惡性血管內皮瘤、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤、惡性血管外皮細胞瘤、淋巴管肉瘤、骨肉瘤、皮質旁骨肉瘤、軟骨肉瘤、惡性軟骨母細胞瘤、間葉性軟骨肉瘤、骨巨細胞瘤、尤因氏(Ewing's)肉瘤、惡性牙源性腫瘤、成釉細胞牙肉瘤、

惡性成釉母細胞瘤、成釉細胞纖維肉瘤、惡性松果體瘤、脊索瘤、惡性神經膠質瘤、室管膜瘤、星形細胞瘤、原漿性星形細胞瘤、纖維型星形細胞瘤、星形母細胞瘤、膠質母細胞瘤、少突神經膠質瘤、少突神經膠質母細胞瘤、原始神經外胚層、小腦肉瘤、節細胞神經母細胞瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、嗅覺神經源性腫瘤、惡性腦膜瘤、神經纖維肉瘤、惡性神經鞘瘤、惡性粒細胞瘤、惡性淋巴瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、類肉芽腫、小淋巴細胞惡性淋巴瘤、大細胞擴散惡性淋巴瘤、濾泡惡性淋巴瘤、蕈樣肉芽腫、其他特定非霍奇金氏淋巴瘤、惡性組織細胞增多症、多發性骨髓瘤、肥大細胞肉瘤、免疫增生性小腸病、白血病、淋巴球性白血病、漿細胞性白血病、紅白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、骨髓性白血病、嗜鹼性球性白血病、嗜酸性球性白血病、單核細胞性白血病、肥大細胞白血病、巨核母細胞白血病、髓樣肉瘤及多毛細胞白血病。於某些態樣中，腫瘤可包括骨肉瘤、血管肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、尤因氏肉瘤、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤或白血病。

【0082】

III. 療法

於另一態樣中，本文中所揭示之化合物、組合物及方法可用於治療癌症或其他過度增生性疾病。當過度增生性疾病可與造成細胞開始不受控制地繁殖之任何疾病相關時，原型實例為癌症。癌症之要素中之一者為細胞之正常細胞凋亡週期中斷。因而，中斷細胞生長之藥劑作為治療此等疾病之治療劑係重要的。於本發明中，本發明化合物可用於導致減少之細胞計數且可用於治療各種類型之癌症。

【0083】 於一些實施例中，可利用本發明化合物或組合物治療之癌

細胞包括(但不限於)以下細胞：膀胱、血液、骨頭、骨髓、腦、乳、結腸、食道、胃腸、牙齦、頭、腎、肝、肺、鼻咽、頸、卵巢、前列腺、皮膚、胃、胰、睪丸、舌頭、子宮頸及子宮。

【0084】 於一些實施例中，可使用目前治療方法之腫瘤包括任何惡性細胞類型，諸如於實體腫瘤或血液腫瘤中發現之其等。示例性實體腫瘤可包括(但不限於)選自由以下組成之群之器官之腫瘤：胰、結腸、盲腸、胃、腦、頭、頸、卵巢、腎、喉、肉瘤、肺、膀胱、黑色素瘤、前列腺及乳。示例性血液腫瘤包括骨髓瘤、T或B細胞惡性腫瘤、白血病、淋巴瘤、母細胞瘤、骨髓瘤及類似者。可使用本文中所提供方法治療之癌症之其他實例包括(但不限於)肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀癌)、腹膜癌、胃癌(包括胃腸癌及胃腸間質癌)、胰臟癌、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾腺癌、腎癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、各者類型之頭頸癌及黑色素瘤。

【0085】 於一些實施例中，癌細胞可藉由本文中所揭示之化合物、方法及組合物治療。可治療之癌細胞包括(但不限於)來自以下之細胞：膀胱、血液、骨頭、骨髓、腦、乳、結腸、食道、胃腸、牙齦、頭、腎、肝、肺、鼻咽、頸、卵巢、前列腺、皮膚、胃、睪丸、舌頭或子宮。此外，癌症具體而言可為下列組織學類型，雖然其不限於此等：惡性腫瘤、癌、未分化癌、巨型紡錘體細胞癌、小細胞癌、乳頭狀癌、鱗狀細胞癌、淋巴上皮癌、基底細胞癌、毛母質癌、移行細胞癌、乳頭狀移行細胞癌、腺癌、惡性胃泌素瘤、膽管癌、肝細胞癌、組合之肝細胞癌及膽管癌、小梁狀腺癌、腺樣囊性癌、腺瘤性息肉內腺癌、家族性結腸息肉腺癌、實體

癌、惡性類癌腫瘤、鰓-肺泡腺癌、乳頭狀腺癌、不染色細胞癌、嗜酸細胞癌、嗜酸性腺癌、嗜鹼細胞癌、透明細胞腺癌、粒細胞癌、濾泡狀腺癌、乳頭狀及濾泡狀腺癌、非包膜硬化性癌、腎上腺皮質癌、子宮內膜樣癌、皮膚附件癌、大汗腺癌、皮脂腺癌、盯瞤腺腺癌、黏液表皮樣癌、囊腺癌、乳頭狀囊腺癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、黏液性腺癌、印戒細胞癌、浸潤性導管癌、髓樣癌、小葉癌、炎性癌、乳房派傑氏病、腺細胞癌、腺鱗癌、腺癌w/鱗狀細胞化生、惡性胸腺瘤、惡性卵巢間質腫瘤、惡性卵泡膜細胞瘤、惡性粒細胞瘤、惡性睪丸母細胞瘤、塞爾托利細胞癌、惡性萊迪希細胞瘤、惡性脂質細胞瘤、惡性副神經節瘤、惡性乳房外副神經節瘤、嗜鉻細胞瘤、血管球肉瘤、惡性黑色素瘤、非黑色素性黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、巨大色素痣中之惡性黑色素瘤、上皮樣細胞黑色素瘤、惡性藍色痣、肉瘤、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、腺泡狀橫紋肌肉瘤、間質肉瘤、惡性混合瘤、苗勒氏混合瘤、腎母細胞瘤、肝母細胞瘤、癌肉瘤、惡性間質瘤、惡性布倫納腫瘤、惡性葉狀腫瘤、滑膜肉瘤、惡性間皮瘤、無性細胞瘤、胚胎癌、惡性畸胎瘤、惡性卵巢甲狀腺瘤、絨膜癌、惡性中腎瘤、血管肉瘤、惡性血管內皮瘤、卡波西氏肉瘤、惡性血管外皮細胞瘤、淋巴管肉瘤、骨肉瘤、皮質旁骨肉瘤、軟骨肉瘤、惡性軟骨母細胞瘤、間葉性軟骨肉瘤、骨巨細胞瘤、尤因氏肉瘤、惡性牙源性腫瘤、成釉細胞牙肉瘤、惡性成釉母細胞瘤、成釉細胞纖維肉瘤、惡性松果體瘤、脊索瘤、惡性神經膠質瘤、室管膜瘤、星形細胞瘤、原漿性星形細胞瘤、纖維型星形細胞瘤、星形母細胞瘤、膠質母細胞瘤、少突神經膠質瘤、少突神經膠質母細胞瘤、原始神經外胚層、小腦肉瘤、

節細胞神經母細胞瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、嗅覺神經源性腫瘤、惡性腦膜瘤、神經纖維肉瘤、惡性神經鞘瘤、惡性粒細胞瘤、惡性淋巴瘤、霍奇金氏病、類肉芽腫、小淋巴細胞惡性淋巴瘤、大細胞擴散惡性淋巴瘤、濾泡惡性淋巴瘤、蕈樣肉芽腫、其他特定非霍奇金氏淋巴瘤、惡性組織細胞增多症、多發性骨髓瘤、肥大細胞肉瘤、免疫增生性小腸病、白血病、淋巴球性白血病、漿細胞性白血病、紅白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、骨髓性白血病、嗜鹼性球性白血病、嗜酸性球性白血病、單核細胞性白血病、肥大細胞白血病、巨核母細胞白血病、髓樣肉瘤及多毛細胞白血病。

【0086】於一些實施例中，癌症可為下列組織學類型：惡性腫瘤、癌、未分化癌、巨型紡錘體細胞癌、小細胞癌、乳頭狀癌、鱗狀細胞癌、淋巴上皮癌、基底細胞癌、毛母質癌、移行細胞癌、乳頭狀移行細胞癌、腺癌、惡性胃泌素瘤、膽管癌、肝細胞癌、組合之肝細胞癌及膽管癌、小梁狀腺癌、腺樣囊性癌、腺瘤性息肉內腺癌、家族性結腸息肉腺癌、實體癌、惡性類癌腫瘤、鰓-肺泡腺癌、乳頭狀腺癌、不染色細胞癌、嗜酸細胞癌、嗜酸性腺癌、嗜鹼細胞癌、透明細胞腺癌、粒細胞癌、濾泡狀腺癌、乳頭狀及濾泡狀腺癌、非包膜硬化性癌、腎上腺皮質癌、子宮內膜樣癌、皮膚附件癌、大汗腺癌、皮脂腺癌、盯瞶腺腺癌、黏液表皮樣癌、囊腺癌、乳頭狀囊腺癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、黏液性腺癌、印戒細胞癌、浸潤性導管癌、髓樣癌、小葉癌、炎性癌、乳房派傑氏病、腺細胞癌、腺鱗癌、腺癌w/鱗狀細胞化生、惡性胸腺瘤、惡性卵巢間質腫瘤、惡性卵泡膜細胞瘤、惡性粒細胞瘤、惡性睪丸母細胞瘤、塞爾托利細胞癌、惡性萊迪希細胞瘤、惡性脂質細胞瘤、惡性副神經節瘤、惡性

乳房外副神經節瘤、嗜鉻細胞瘤、血管球肉瘤、惡性黑色素瘤、非黑色素性黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、小痣惡性黑色素瘤、肢端雀斑樣黑色素瘤、結節性黑色素瘤、巨大色素痣中之惡性黑色素瘤、上皮樣細胞黑色素瘤、惡性藍色痣、肉瘤、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤、腺泡狀橫紋肌肉瘤、間質肉瘤、惡性混合瘤、苗勒氏混合瘤、腎母細胞瘤、肝母細胞瘤、癌肉瘤、惡性間質瘤、惡性布倫納腫瘤、惡性葉狀腫瘤、滑膜肉瘤、惡性間皮瘤、無性細胞瘤、胚胎癌、惡性畸胎瘤、惡性卵巢甲狀腺瘤、絨膜癌、惡性中腎瘤、血管肉瘤、惡性血管內皮瘤、卡波西氏肉瘤、惡性血管外皮細胞瘤、淋巴管肉瘤、骨肉瘤、皮質旁骨肉瘤、軟骨肉瘤、惡性軟骨母細胞瘤、間葉性軟骨肉瘤、骨巨細胞瘤、尤因氏肉瘤、惡性牙源性腫瘤、成釉細胞牙肉瘤、惡性成釉母細胞瘤、成釉細胞纖維肉瘤、惡性松果體瘤、脊索瘤、惡性神經膠質瘤、室管膜瘤、星形細胞瘤、原漿性星形細胞瘤、纖維型星形細胞瘤、星形母細胞瘤、膠質母細胞瘤、少突神經膠質瘤、少突神經膠質母細胞瘤、原始神經外胚層、小腦肉瘤、節細胞神經母細胞瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、嗅覺神經源性腫瘤、惡性腦膜瘤、神經纖維肉瘤、惡性神經鞘瘤、惡性粒細胞瘤、惡性淋巴瘤、霍奇金氏病、類肉芽腫、小淋巴細胞惡性淋巴瘤、大細胞擴散惡性淋巴瘤、濾泡惡性淋巴瘤、蕈樣肉芽腫、其他特定非霍奇金氏淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、低度/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、小淋巴球性(SL) NHL、中度/濾泡性NHL、中度擴散NHL、高度免疫母細胞性NHL、高度淋巴母細胞性NHL、高度小非分裂細胞NHL、大腫塊病NHL、套膜細胞淋巴瘤、AIDS相關之淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏(Waldenstrom's)巨球蛋白血症、惡性組

織細胞增多症、多發性骨髓瘤、肥大細胞肉瘤、免疫增生性小腸病、白血病、淋巴球性白血病、漿細胞性白血病、紅白血病、淋巴肉瘤細胞白血病、骨髓性白血病、嗜鹼性球性白血病、嗜酸性球性白血病、單核細胞性白血病、肥大細胞白血病、巨核母細胞白血病、髓樣肉瘤、多毛細胞白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)及慢性骨髓母細胞性白血病。

【0087】 於關於治療患者之癌症之方法之某些實施例中，該方法包括對該患者投與醫藥上有效量之本發明化合物，該醫藥上有效量為0.1至1000 mg/kg。於某些實施例中，該醫藥上有效量以單一劑量/天投與。於某些實施例中，該醫藥上有效量以兩個或更多劑量/天投與。例如，化合物可藉由離體淨化期間接觸腫瘤細胞投與。治療方法可包括下列中之任一者或多者：a)誘導腫瘤細胞之細胞毒性；b)殺死腫瘤細胞；c)誘導腫瘤細胞之細胞凋亡；d)誘導腫瘤細胞之分化；或e)抑制腫瘤細胞之生長。該腫瘤細胞可為任何類型之腫瘤細胞，諸如腦細胞。其他類型之細胞包括(例如)膀胱癌細胞、乳癌細胞、肺癌細胞、結腸癌細胞、前列腺癌細胞、肝癌細胞、胰臟癌細胞、胃癌細胞、睪丸癌細胞、腦癌細胞、卵巢癌細胞、淋巴癌細胞、皮膚癌細胞、骨癌細胞或軟組織癌細胞。

【0088】 於一些實施例中，治療方法進一步包括監測治療過程。於一些此等實施例中，該方法包括以下步驟：測定於患有或易感與癌症相關之病症或其症狀之患者中利用細胞表面蛋白作為診斷標誌物或診斷測量(例如，篩選、檢定)之血液參數及/或癌症幹細胞(CSC)分析之變化水平，其中該患者已經投與治療量之如本文中所述之化合物或組合物。可將該方法中測定之標誌物之水平與健康正常對照或其他感染患者中之標誌物之已

知水平比較以建立患者之疾病狀態。於一些實施例中，在晚於第一水平之測定之時間點測定患者中之標誌物之第二水平，並將該等兩種水平對比以監測疾病過程或治療功效。於一些實施例中，在開始根據本文中所述方法之治療之前測定患者中之標誌物之預處理水平；然後可將標誌物之此預處理水平與治療開始後患者中之標誌物之水平比較以確定治療功效。

【0089】 於一些實施例中，該患者為哺乳動物，例如，靈長類動物，較佳地高等靈長類動物，例如，人類(例如，患有本文中所述病症或處於本文中所述病症之風險之患者)。於一些實施例中，該患者需要增強患者之免疫反應。於某些實施例中，該患者係免疫功能不全或處於免疫功能不全之風險。例如，於一些實施例中，該患者在經歷或已經歷化學療法治療及/或放射療法。或者或於組合中，由於感染，該患者係免疫功能不全或處於免疫功能不全之風險。

【0090】

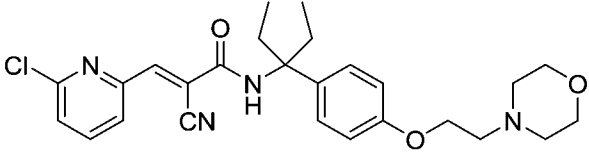
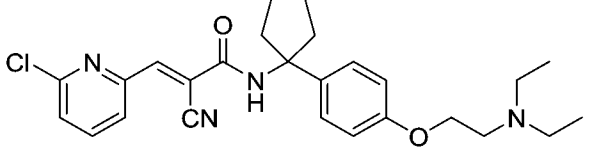
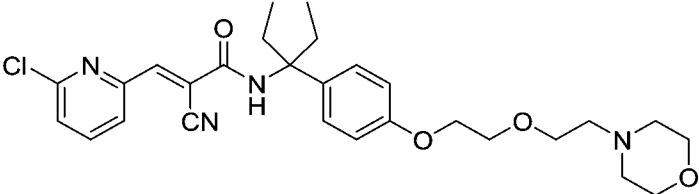
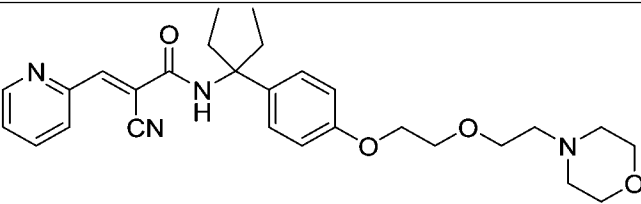
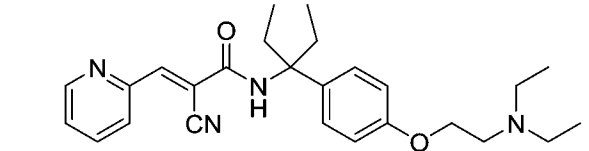
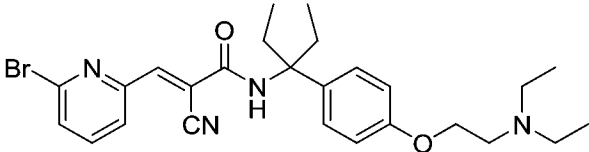
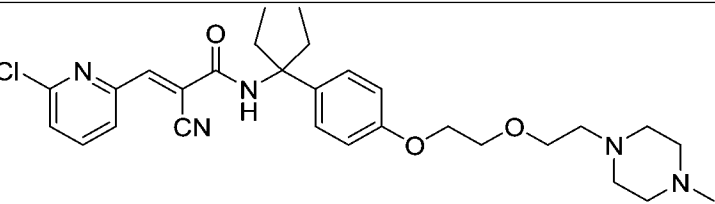
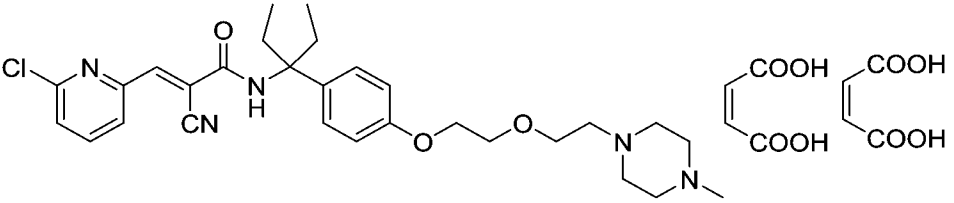
實例

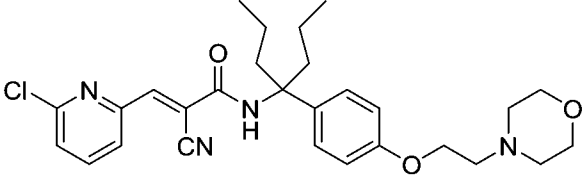
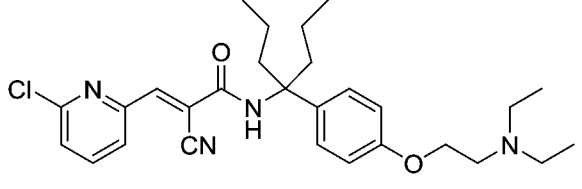
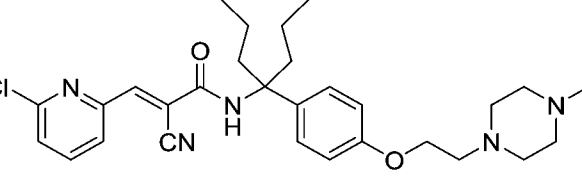
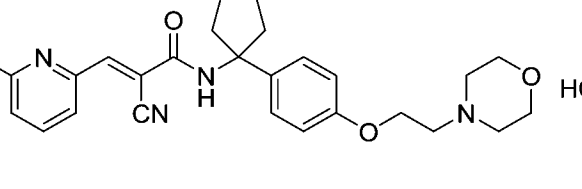
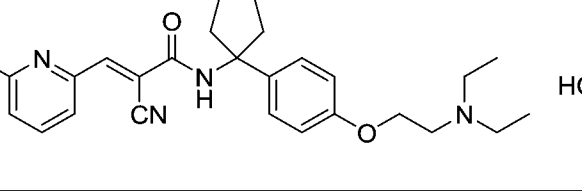
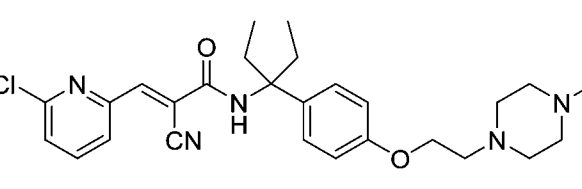
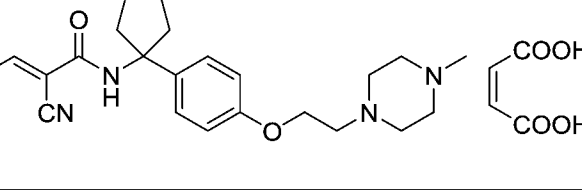
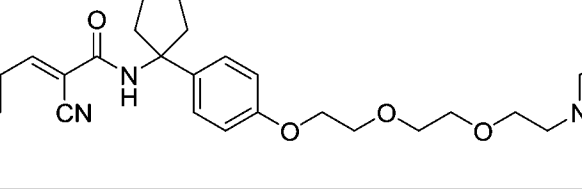
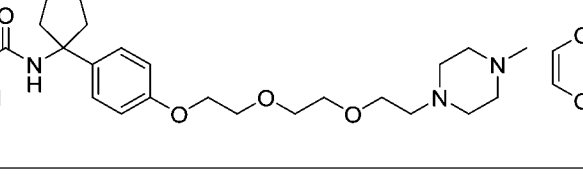
包含下列實例以證明本發明之較佳實施例。熟習此項技術者應瞭解，以下實例中所揭示之技術代表由發明者所發現於本發明之實務中發揮良好作用之技術，及因此可認為構成其實務之較佳模式。然而，熟習此項技術者應根據本發明瞭解，在不背離本發明之精神及範圍下，可於所揭示之特定實施例中作出許多改變且仍獲得相同或相似結果。

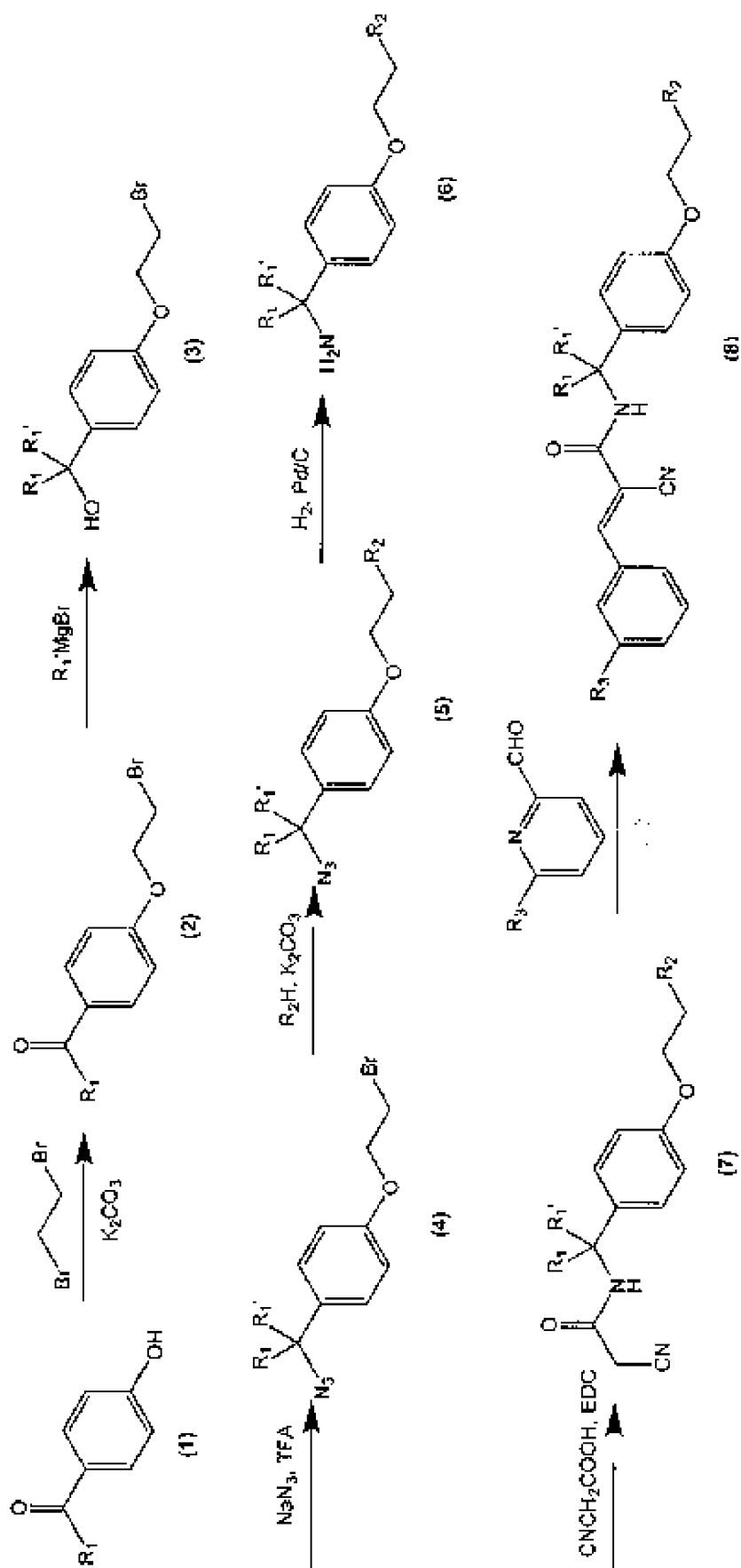
【0091】

實例1——設計及合成咖啡酸衍生物

表1.咖啡酸衍生物之結構

化合物識別符	化學式
WP1721	
WP1722	
WP1723	
WP1724	
WP1727	
WP1730	
WP1731	
WP1732	

化合物識別符	化學式
WP1733	
WP1734	
WP1735	
WP1793	
WP1794	
WP1795	
WP1796	
WP1797	
WP1798	



反應圖1. 於類似8之咖啡酸衍生物之合成中所採用之一般合成路徑。根據反應圖1中所示之方法獲得化

合物WPI1721、WPI1722、WPI1730、WPI1733、WPI1734及WPI1735。

【0092】

合成類型(2)之化合物

將適宜4-羥烷基苯酮(40 mmol)、二溴乙烷(200 mmol)、碳酸鉀 (15 g)及丙酮(150 mL)混合在一起並使所得反應混合物回流直至藉由TLC判斷反應完全。然後將反應混合物冷卻，藉由過濾移除無機鹽，並將溶劑蒸發至乾。將粗產物藉由LC使用甲苯/乙酸乙酯梯度純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物：

1-(4-(2-溴乙氧基)苯基)丙-1-酮(2a, $R_1 = R_1' = Et$) :

產率85%， 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm, 7.98-7.93 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.35 (dd, 2H, $J = 6.1$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.66 (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.2$ Hz), 2.95 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz)

1-(4-(2-溴乙氧基)苯基)丁-1-酮(2b, $R_1 = R_1' = Pr$) :

產率83%， 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm, 7.98-7.92 (m, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 4.35 (dd, 2H, $J = 6.1$ Hz, $J = 6.2$ Hz), 3.66 (dd, 1H, $J = 6.2$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.0 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $J = 7.4$ Hz)

【0093】

合成類型(3)之化合物

將適宜烷基溴化鎂(14 mmol)逐滴添加至經用力攪拌之含適宜1-(4-(2-溴乙氧基)苯基)烷基-1-酮(12 mmol)之THF (90mL)之溶液中。將所得反應混合物在室溫下攪拌1小時並藉由TLC監測反應進程。於判斷反應完全後，將反應混合物倒入冰冷1N HCl溶液(60 ml)中。於攪拌20分鐘後，將產物用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用10%碳酸氫鈉溶液洗滌，然後用

鹽水洗滌，並將所得溶液經無水 Na_2SO_4 乾燥。移除乾燥劑及溶劑並將產物藉由LC使用甲苯/乙酸乙酯梯度以溶離來純化。將含有產物之溶離份彙集在於一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物：

3-(4-(2-溴乙氧基)苯基)戊-3-醇(3a, $R_1 = R_1' = \text{Et}$) :

產率72%， $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm, 7.32-7.27 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 4.29 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.64 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 1.90-1.71 (m, 4H), 0.75 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz)

4-(4-(2-溴乙氧基)苯基)庚-4-醇(3b, $R_1 = R_1' = \text{Pr}$)

產率65%， $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm ; 7.33-7.24 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 4.22 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.63 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.153-0.97 (m, 2H), 0.85 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz)

【0094】

合成類型(4)之化合物

製備化合物(3) (6 mmol)、 NaN_3 (24 mmol)及氯仿(20 mL)之混合物並用力攪拌並冷卻至 0°C 。添加三氟乙酸(40 mmol)並在 0°C 下攪拌反應混合物。於藉由TLC判斷反應完全後，將混合物用氯仿(30 mL)稀釋，然後添加水(30 mL)。分離有機層及水層。將有機層用水洗滌及隨後經無水硫酸鈉乾燥。將產物藉由管柱層析法使用己烷/乙酸乙酯梯度以溶離來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物：

1-(3-疊氮戊烷-3-基)-4-(2-溴乙氧基)苯(4a, $R_1 = R_1' = \text{Et}$) :

產率85.6%， $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm, 7.29-7.21 (m,

2H), 6.94-6.85 (m, 2H), 4.29 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.64 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 2.05-1.82 (m, 4H), 0.78 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz)

1-(4-疊氮庚烷-4-基)-4-(2-溴乙氧基)苯(4b, $R_1 = R_1' = \text{Pr}$) :

產率84.8% , $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm ; 7.28-7.21 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 4.28 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 3.63 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 1.96 -1.75 (m, 4H), 1.40 -1.18 (m, 2H), 1.40-1.16 (m, 2H), 1.16-1.00 (m, 2H), 0.88 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz)

【0095】

合成類型(5)之化合物

製備適宜化合物(4) (2 mmol)、胺(2.2 mmol)、碳酸鉀(20 mmol)及乙腈(10 mL)之混合物並在用力攪拌下，使混合物回流。藉由TLC監測反應進程。於判斷反應完全後，將反應混合物冷卻及然後用氯仿稀釋。藉由過濾移除無機鹽，蒸發溶劑，並將粗產物藉由LC使用氯仿/甲醇梯度以溶離來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物：

4-(2-(4-(3-疊氮戊烷-3-基)苯氧基)乙基)嗎啉(5a, $R_1 = R_1' = \text{Et}$, $R_2 = \text{嗎啉基}$) :

產率80% 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm ; 7.25-7.20 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.11 (dd, 2H, $J = 5.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 3.74 (dd, 2H, $J = 4.4$ Hz, $J = 4.6$ Hz), 2.81 (dd, 2H, $J = 5.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 2.58 (dd, 2H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.6$ Hz), 2.03-1.82 (m, 4H), 0.78 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz)

2-(4-(3-疊氮戊烷-3-基)苯氧基)-*N,N*-二乙基乙-1-胺(5b, $R_1 = R_1' = \text{Et}$, $R_2 = \text{二乙胺}$) :

產率95%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 7.25-7.18 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H, J = 6.3 Hz, J = 6.3 Hz), 2.89 (dd, 2H, J = 6.3 Hz, J = 6.3 Hz), 2.65 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 2.14-1.80 (m, 4H), 1.80 (t, 6H, J = 7.1 Hz), 0.78 (t, 6H, J = 7.4 Hz)

4-(2-(4-(4-疊氮庚烷-4-基)苯氧基)乙基)嗎啉(5c, R₁ = R₁' = Pr, R₂ = 嗎啉基) :

產率95.3%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 7.25-7.20 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 3.73 (dd, 2H, J = 4.6 Hz, J = 4.7 Hz), 2.80 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.58 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 1.95-1.74 (m, 4H), 1.38-1.00 (m, 4H), 0.86 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

1-(2-(4-(4-疊氮庚烷-4-基)苯氧基)乙基)-4-甲基哌嗪(5d, R₁ = R₁' = Pr, R₂ = 4-甲基哌嗪基) :

產率78.3%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 7.25-7.18 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H, J = 5.9 Hz, J = 5.9 Hz), 2.81 (dd, 2H, J = 5.9 Hz, J = 5.9 Hz), 2.70-2.36 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 1.96-1.75 (m, 4H), 1.38-1.00 (m, 4H), 0.86 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

【0096】

合成類型(6)之化合物

將適宜化合物(5) (1 g)溶解於THF/EtOH (1:1 v/v)之混合物(15 ml)中。添加Pd/C (10%濕德固賽(Degussa)型, 100 mg)並使用Paar裝置(40 p.s.i.)將反應混合物暴露於氫氣中過夜。於反應完全後, 將反應混合物通過矽藻土過濾, 蒸發溶劑並將產物藉由LC系統使用氯仿/甲醇梯度作為溶

離劑來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物：

3-(4-(2-(二乙胺基)乙氧基)苯基)庚-3-胺(6a， $R_1 = R_1' = Et$ ， $R_2 =$ 二乙胺)：

產率約100%。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm ; 7.32-7.25 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H, $J = 6.5$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 2.89 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 2.65 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.07 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz), 0.72 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz)

4-(4-(2-嗎啉基乙氧基)苯基)庚-4-胺(6b， $R_1 = R_1' = Pr$ ， $R_2 =$ 嗎啉基)：

產率75.4%。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm ; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 4.10 (dd, 2H, $J = 5.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 3.73 (dd, 2H, $J = 4.5$ Hz, $J = 4.8$ Hz), 2.80 (dd, 2H, $J = 5.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 2.58 (dd, 2H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 1.85-1.58 (m, 2H), 1.30-1.00 (m, 2H), 0.84 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz)

4-(4-(2-(二乙胺基)乙氧基)苯基)庚-4-胺(6c， $R_1 = R_1' = Pr$ ， $R_2 =$ 二乙胺基)：

產率73.8%。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, δ) ppm ; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 4.04 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 2.87 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 2.64 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz), 1.80-1.54 (m, 8H), 1.30-1.12 (m, 2H), 1.12-0.90 (m, 2H), 1.07 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 0.83 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)

4-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)庚-4-胺(6d， $R_1 = R_1' = Pr$ ，

$R_2 = 4\text{-甲基哌嗪基}$)

產率65.7%。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ) ppm ; 8.52 (bs, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.72-6.95 (m, 2H), 4.20-4.0 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20-2.55 (m, 8H), 2.00-1.72 (m, 2H), 1.28-1.00 (m, 2H), 1.07 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 0.83 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)

【0097】

合成類型(7)之化合物

將EDC (2.0 mmol)添加至含適宜化合物(6) (1 mmol)及氰基乙酸(2.5 mmol)之DCM (10 mL)之溶液中，接著添加DMAP (0.01 mmol)並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將粗產物藉由LC使用氯仿/甲醇梯度作為溶離劑來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物：

2-氰基-N-(3-(4-(2-嗎啉基乙氧基)苯基)戊烷-3-基)乙醯胺(7a， $R_1 = R_1' = \text{Et}$ ， $R_2 = \text{嗎啉基}$)

產率60%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm ; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H, 4.10 (dd, 2H, $J = 5.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 3.73 (dd, 2H, $J = 4.6$ Hz, $J = 4.8$ Hz), 3.34 (s, 2H), 2.79 (dd, 2H, $J = 5.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz), 2.58 (dd, 2H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.6$ Hz), 2.22-1.95 (m, 2H), 0.75 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz)

2-氰基-N-(3-(4-(2-(二乙胺基)乙氧基)苯基)戊烷-3-基)乙醯胺(7b， $R_1 = R_1' = \text{Et}$ ， $R_2 = \text{二乙胺基}$)

產率70.4%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm ; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.15 (bs, 1H, 4.03 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$

Hz), 3.37 (s, 2H), 2.87 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 2.65 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.07 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz), 0.74 (t, 6H, $J = 7.4$ Hz)

2-氟基-N-(4-(4-(2-(二乙胺基)乙氧基)苯基)庚烷-4-基)乙醯胺(7c ,
 $R_1 = R_1' = \text{Pr}$, $R_2 = \text{二乙胺基}$)

產率60.4% 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm ; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.18 (bs, 1H), 4.04 (dd, 2H, $J = 6.4$ Hz, $J = 6.4$ Hz), 3.33 (s, 2H), 2.90 (dd, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 2.68 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.22-1.98 (m, 4H), 1.22 -1.08 (m, 4H), 1.08 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz), 0.87 (t, 6H, $J = 7.3$ Hz)

2-氟基-N-(4-(4-(2-嗎啉基乙氧基)苯基)庚烷-4-基)乙醯胺(7d , $R_1 = R_1' = \text{Pr}$, $R_2 = \text{嗎啉基}$)

產率93.4% 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm ; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.14 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H), $J = 5.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 3.73 (dd, 2H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 3.33 (s, 2H), 2.80 (dd, 2H, $J = 5.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 2.58 (dd, 4H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 2.19-1.90 (m, 4H), 1.22-1.03 (m, 4H), 0.88 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz)

2-氟基-N-(4-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)庚烷-4-基)乙醯胺(7e , $R_1 = R_1' = \text{Pr}$, $R_2 = \text{4-甲基哌嗪基}$)

產率65.5% 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm ; 7.25-7.17 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.21 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, $J = 5.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz), 3.49 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.13 (dd, 8H, $J = J = 5.7$ Hz), 2.91 (dd 2H, $J = 5.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz), 2.19-1.90 (m, 4H), 1.22-1.03 (m, 4H), 0.88

(t, 6H, J = 7.1 Hz)

【0098】

合成類型(8)之化合物

製備適宜化合物(7) (1 mmol)、適宜經6-取代之吡啶甲醛(1.2 mmol)、哌啶(0.1 mmol)及乙腈(20 mL)之混合物並在攪拌下回流。藉由TLC監測反應進程。於判斷反應完全後，將反應混合物蒸發至乾並將粗產物藉由LC使用氯仿/甲醇梯度作為溶離劑來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物：

(E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(3-(4-(2-嗎啶基乙氧基)苯基)戊烷-3-基)丙烯醯胺(WP1721)

產率86.3%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 0.6 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.92- 6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 3.73 (dd, 2H, J = 4.6 Hz, J = 4.7 Hz), 2.79 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.57 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 2.30-2.23 (m, 4H), 0.78 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

(E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(3-(4-(2-(二乙胺基)乙氧基)苯基)戊烷-3-基)丙烯醯胺(WP1722)

產率84.2%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 0.8 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.03 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.88 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.63 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 2.29-2.04 (m, 4H), 1.05 (t, 6H, J = 7.1

Hz), 0.77 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

(E)-2-氟基-N-(3-(4-(2-(二乙胺基)乙氧基)苯基)戊烷-3-基)-3-(吡啶-2-基)丙烯醯胺(WP1727)

產率65.3%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 8.82 (dd, 1H, J = 4.7 Hz, J = 0.8 Hz), 8.21 (s, 1H), 7.80 (ddd, 1H, J = J = 7.7 Hz, J = 1.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.39 (ddd, 1H, J = 7.7 Hz, J = 4.7 Hz, J = 1.0 Hz), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 4.03 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.86 (dd, 2H, J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.63 (q, 4H, J = 7.2 Hz), 2.28-2.21 (m, 4H), 1.06 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 0.78 (t, 6H, J = 7.3 Hz)

(E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氟基-N-(4-(4-(2-嗎啉基乙氧基)苯基)庚烷-4-基)丙烯醯胺(WP1733)

產率83.7%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.73 (bs, 1H), 4.10 (dd, 2H, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz), 3.73 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 2.79 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 2.58 (dd, 4H, J = 4.6 Hz, J = 4.7 Hz), 2.22-1.97 (m, 4H), 0.89 (t, 6H, J = 7.1 Hz)

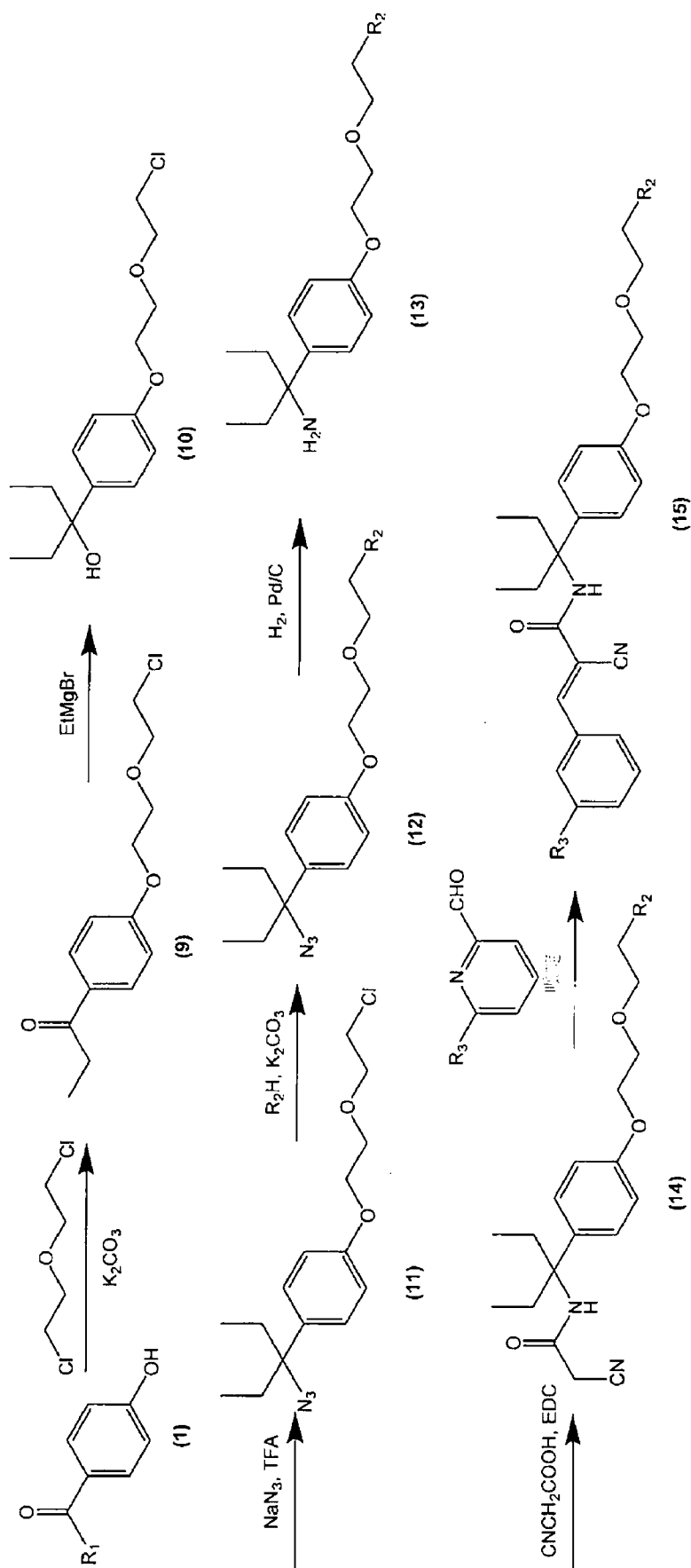
(E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氟基-N-(4-(4-(2-(二乙胺基)乙氧基)苯基)庚烷-4-基)丙烯醯胺(WP1734)

產率74%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.7 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.73 (bs, 1H), 4.07 (dd, 2H,

J = 6.4 Hz, J = 6.4 Hz), 2.90 (dd, 2H, J = 6.3 Hz, J = 6.3 Hz), 2.67 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 2.23-1.97 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 4H), 1.08 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 0.87 (t, 6H, J = 7.1 Hz)

(E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(4-(4-(2-(二乙氨基)乙氧基)苯基)庚烷-4-基)丙烯醯胺(WP1735)

產率84%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.7 Hz), 7.49 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.42 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz, J = 0.5 Hz), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.72 (bs, 1 H), 4.09 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 5.8 Hz), 2.81 (dd, 2H, J = 5.6 Hz, J = 5.6 Hz), 2.75-2.40 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 4H), 0.87 (t, 6H, J = 7.4 Hz)



反應圖2.於類型15之化合物之合成中採用之一般合成路徑，其中1中之 R_1 為乙基。根據反應圖2中所述之路徑合成化合物WP1723、WP1724、WP1730、WP1731及WP1732。

【0099】

合成1-(4-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)苯基)丙-1-酮(9)

根據文獻(Koning等人，2011)獲得中間體9。簡言之，製備4-羥基苯丙酮(20 mmol)、碳酸鉀(33 mmol)、KI (2.2 mmol)及2-氯乙醚(20 mL)之混合物並在用力攪拌下回流48小時。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，藉由過濾移除無機鹽，並將濾液用水洗滌，然後經無水硫酸鈉乾燥。移除乾燥劑及溶劑並將粗產物藉由LC純化。產率83.7%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 7.98-7.89 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 4.21 (dd, 2H, J = 6.0 Hz, J = 4.9 Hz), 3.91 (dd, 2H, J = 4.8 Hz, J = 4.9 Hz), 3.83 (dd, 2H, J = 6.0 Hz, J = 5.4 Hz), 3.67 (dd, 2H, J = 5.9 Hz, J = 5.4 Hz), 2.95 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.21 (t, 3H, J = 7.2 Hz)

【0100】

合成3-(4-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-醇(10)

將乙基溴化鎂(33 mmol)逐滴添加至經用力攪拌之含9 (10 mmol)之THF (80 mL)之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。於藉由TLC判斷反應完全後，將反應混合物倒入冰冷1N HCl溶液(100 mL)中。於攪拌20分鐘後，將產物用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用10%碳酸氫鈉溶液洗滌，然後用鹽水洗滌，並將有機萃取物經無水Na₂SO₄乾燥。移除乾燥劑及溶劑並將粗產物藉由LC使用甲苯/乙酸乙酯梯度以溶離來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。產率86.1%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 7.32-7.23 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.14 (dd, 2H, J = 6.1 Hz, J = 4.9 Hz), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.65 (dd, 2H, J = 6.1 Hz, J = 5.6 Hz), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.60 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 0.75 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

【0101】

合成1-(3-疊氮戊烷-3-基)-4-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)苯(11)

製備化合物**3** (8.6 mmol)、NaN₃ (26 mmol)及氯仿(20 mL)之混合物並在用力攪拌下冷卻降至0°C。添加三氟乙酸(43 mmol)並將反應混合物在0°C下攪拌。於藉由TLC判斷反應完全後，將混合物用氯仿(30 mL)稀釋及然後添加水(30 mL)。分離有機層及水層並將有機層用水洗滌並乾燥。將粗產物藉由管柱層析法使用己烷/乙酸乙酯梯度以溶離來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。產率96%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 7.27-7.20 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 4.14 (dd, 2H, J = 6.0 Hz, J = 4.9 Hz), 3.92-3.80 (m, 4H), 3.66 (dd, 2H, J = 6.0 Hz, J = 5.6 Hz), 2.3-1.9 (m, 4H), 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

【0102】

合成類型(12)之化合物

製備適宜化合物**11** (2 mmol)、適宜胺(4.0 mmol)、碳酸鉀(20 mmol)及乙腈(15 mL)之混合物並使混合物在用力攪拌下回流。於藉由TLC判斷反應完全後，將反應混合物冷卻及然後用氯仿稀釋。藉由過濾移除無機鹽，蒸發溶劑，並將粗產物藉由LC使用氯仿/甲醇梯度以溶離來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物：

4-(2-(2-(4-(3-疊氮戊烷-3-基)苯氧基)乙氧基)乙基)嗎啉(12a，R₁ = Et，R₂ = 嗎啉基)

產率96%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 7.27-7.19 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.12 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 4.6 Hz), 3.82 (dd, 2H, J = 5.9 Hz, J = 5.0 Hz), 3.75-3.67 (m, 4H), 2.67 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J =

5.7 Hz), 2.54 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 4.6 Hz), 2.3-1.8 (m, 4H), 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

1-(2-(2-(4-(3-疊氮戊烷-3-基)苯氧基)乙氧基)乙基)-4-甲基哌嗪 (12b), R₁ = Et, R₂ = 4-甲基哌嗪基)

產率98%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 7.25-7.19 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.12 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 4.7 Hz), 3.82 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 5.0 Hz), 3.70 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 5.8 Hz), 2.62 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 5.8 Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.3 - 1.8 (m, 4H), 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

【0103】

合成類型(13)之化合物

將適宜化合物**12** (1 g)溶解於THF/EtOH (1:1 v/v, 15 mL)之混合物中。添加Pd/C (10%濕德固賽類型, 100 mg)並使用Paar裝置(40 p.s.i.)將混合物暴露於氫氣中過夜。將反應混合物通過Celite®過濾, 蒸發溶劑, 並將粗產物藉由LC使用氯仿/甲醇梯度作為溶離劑來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物:

3-(4-(2-(2-嗎啉基乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-胺 (13a), R₁ = Et, R₂ = 嗎啉基)

產率89%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 7.35-7.27 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.16 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 4.6 Hz), 3.82 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 5.0 Hz), 3.75 -3.68 (m, 6H), 2.62 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 5.8 Hz), 2.52 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.6 Hz), 1.92-1.65 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

3-(4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)苯基)戊-3-胺(13b , $R_1 = Et$, $R_2 = 4\text{-甲基哌嗪基}$)

產率86%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm ; 7.32-7.26 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.11 (dd, 2H, $J = 5.1$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 3.81 (dd, 2H, $J = 5.9$ Hz, $J = 4.7$ Hz), 3.70 (dd, 2H, $J = 5.9$ Hz, $J = 5.9$ Hz), 2.63 (dd, 2H, $J = 5.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 1.88-1.56 (m, 4H), 0.71 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)

【0104】

合成類型(14)之化合物

將EDC (1.7 mmol)添加至含適宜化合物**13** (1.66 mmol)及氰基乙酸 (3.33 mmol)之DCM (10 mL)之溶液中，接著添加DMAP (0.01 mmol)並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將粗產物藉由LC使用氯仿/甲醇梯度作為溶離劑來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物：

2-氰基-N-(3-(4-(2-(2-嗎啉基乙氧基)乙氧基)苯基)戊烷-3-基)乙醯胺(14a , $R_1 = Et$, $R_2 = \text{嗎啉基}$)

產率65%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) ppm ; 7.26-7.17 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.12 (bs, 1 H), 4.11 (dd, 2H, $J = 5.1$ Hz, $J = 4.6$ Hz), 3.82 (dd, 2H, $J = 4.7$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 3.75-3.66 (m, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.61 (dd, 2H, $J = 5.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz), 2.51 (dd, 4H, $J = 4.7$ Hz, $J = 4.6$ Hz), 2.20-1.98 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)

2-氰基-N-(3-(4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)苯基)戊烷-3-基)乙醯胺(14b , $R_1 = Et$, $R_2 = 4\text{-甲基哌嗪基}$)

產率83%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 7.26-7.17 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.33 (bs, 1 H), 4.10 (dd, 2H, J = 4.9 Hz, J = 3.5 Hz), 3.79 (dd, 2H, J = 4.8 Hz, J = 6.0 Hz), 3.67 (dd, 2H, J = 4.6 Hz, J = 5.5 Hz), 3.37 (s, 2H), 2.64 (dd, 2H, J = 5.6 Hz, J = 5.5 Hz), 2.70-2.46 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.20-1.94 (m, 4H), 0.74 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

【0105】

合成類型(15)之化合物

製備適宜化合物 **14** (1 mmol)、適宜經 6- 取代之吡啶甲醛(1.2 mmol)、哌啶(0.1 mmol)及乙腈(20 mL)之混合物並在攪拌下回流。於藉由TLC判斷反應完全後，將反應混合物蒸發至乾並將粗產物藉由LC使用氯仿/甲醇梯度作為溶離劑來純化。將含有產物之溶離份彙集在一起並蒸發至乾。根據此程序製備下列化合物：

(E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氟基-N-(3-(4-(2-(2-嗎啉基乙氧基)乙氧基)苯基)戊烷-3-基)丙烯醯胺(WP1723)

產率68.4%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.43 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 0.6 Hz), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1H), 4.11 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 4.6 Hz), 3.81 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 5.0 Hz), 3.74-3.66 (m, 6H), 2.61 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.52 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.6 Hz), 2.30-2.02 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz)

(E)-2-氟基-N-(3-(4-(2-(2-嗎啉基乙氧基)乙氧基)苯基)戊烷-3-基)-3-(吡啶-2-基)丙烯醯胺(WP1724)

產率73.5%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 8.83 (dd, 1H, J = 4.7 Hz, J = 0.9 Hz), 8.21 (s, 1H), 7.79 (ddd, 1H, J = J = 7.8 Hz, J = 1.8 Hz), 7.55 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.39 (ddd, 1H, J = 11.6 Hz, J = 4.7 Hz, J = 1.1 Hz), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.72 (bs, 1 H), 4.15 (dd, 2H, J = 5.0 Hz, J = 4.7 Hz), 3.82 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 5.0 Hz), 3.75-3.65 (m, 6H), 2.61 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 5.7 Hz), 2.52 (dd, 4H, J = 4.7 Hz, J = 4.6 Hz), 2.30-2.03 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz)

(E)-3-(6-氯吡啶-2-基)-2-氰基-N-(3-(4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)苯基)戊烷-3-基)丙烯醯胺(WP1731)

產率64%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ) ppm ; 8.13 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, J = J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.42 (dd, 1 H, J = 8.0 Hz, J = 0.6 Hz), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 6.71 (bs, 1 H), 4.11 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 4.7 Hz), 3.88 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 4.8 Hz), 3.72-3.65 (m, 4H), 2.88 (dd, 2H, J = 4.7 Hz, J = 4.7 Hz), 2.62 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 5.8 Hz), 2.70-2.33 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 4H), 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz)

【0106】

合成WP1732

將0.25M馬來酸之乙腈溶液(40 mL)添加至含WP1731 (2.58 g, 4.78 mmol)之乙腈(5 mL)之溶液中。添加乙醚(50 mL)並將所得灰白色固體過濾並用乙醚洗滌至pH ~7。在減壓下乾燥固體以得到2.48 g WP1732。產率67%。¹H NMR (600 MHz, DMSO, δ) ppm : 8.18 (s, 1H), 8.07 (dd, ¹H, J = J = 7.86 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 7.44 Hz), 7.68 (d, 1H, J =

8.28 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.88 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.15 (s, 4H), 4.09 (dd, 2H, J = 4.74 Hz, J = 4.38 Hz), 3.74 (dd, 2H, J = J = 4.55 Hz), 3.64 (dd, 2H, J = J = 5.28 Hz), 3.50-2.80 (m, 8H), 2.74 (bs, 2H), 2.67 (bs, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 0.69 (t, 6H, J = 7.32)。

【0107】

實例3——合成之咖啡酸衍生物之生物評價

i.細胞培養

在37°C下，於5% CO₂中，將膠質母細胞瘤U87及胰臟癌細胞株AsPc-1、Panc-1、Colo357-FG及Colo357-L3.6維持於含10%胎牛血清(FBS)、100 mg/ml鏈黴素及100 IU/ml盤尼西林(penicillin)之DMEM中。

【0108】 在37°C下，於5% CO₂中，將腫瘤細胞株維持於含10%胎牛血清(FBS)、100 µg/ml鏈黴素及100 IU/ml盤尼西林之DMEM中。

【0109】 AsPc-1：自患有組織病理學證實之胰頭部腺癌之患者之腹水建立的人類胰腫瘤細胞株。參見Chen等人(1982)。

【0110】 Panc-1：自導管細胞起源之人類胰臟癌開始之上皮樣細胞株。參見Lieber等人(1975)。

【0111】 Colo357係源自胰腺癌之轉移。參見Morgan等人(1980)。

【0112】 Colo357-FG及Colo357-L3：Colo357-FG，於皮下植入及生長後的58%裸鼠中之區域淋巴結轉移產生之快速生長變異體。其亦於腫瘤細胞之脾內植入後於64%裸鼠中產生肝轉移及於43%裸鼠中產生肺轉移。參見Vezeridis等人(1990)。

【0113】 Colo357-L3.5藉由人類胰臟癌細胞株通過裸鼠肝臟之相繼傳代建立。參見Vezeridis等人(1992)。

【0114】 WM793人類黑色素瘤腫瘤細胞株自不同進展階段及其生物及分子分析而使用。參見Satyamoorthy等人(1997)。

【0115】

ii.細胞毒性檢定

針對細胞毒性檢定，將1,500個腫瘤細胞平板接種於96孔平底組織培養板之完全培養基(參見表2及3)中。於20小時後，添加含有不同濃度之本文中所示之化合物之新製培養基。於72小時後藉由使用MTS檢定(Promega CellTiter AQ非放射性細胞增生檢定套組，Madison, WI, USA)，藉由利用96孔板閱讀器量測在490 nm處之吸光度對細胞數目計數。將數據呈現為源自增生之相對抑制加上八個測量值之SD之IC₅₀值。在DMSO之存在下的細胞數目取為100%。

表2.腫瘤細胞株中之WP化合物之細胞毒性

化合物	細胞株(IC ₅₀ [μM])	
	Colo357-FG	MDA-PATC-53
WP 1066	2.1	2.4
WP 1721	1.1	1.1
WP 1722	1.2	1.1
WP 1793	0.8	1.0
WP 1794	0.6	0.9
WP 1723	1.2	1.4
WP 1724	2.8	3.5
WP 1727	2.2	3.0
WP 1731	1.5	1.8
WP 1732	2.6	1.8
WP 1733	0.95	1.1
WP 1734	1.5	1.6
WP 1735	1.2	1.0
WP 1736	1.7	2.9

表3.WP1732及WP1066之細胞毒性之比較

腫瘤	細胞株	IC ₅₀ [μ M]	
		WP1066	WP1732
GBM	LNZ-428	1.5	2.3
GBM	D423		1.4
GBM	D423 enol		2.5
GBM	LN319		2.8
GBM	D423		1.4
GBM	D423 enol		2.5
GBM	LN319		2.8
GBM	U87MG	1.7	1.8
Panc	Colo357-FG	2.0	2.6
Panc	MDA-PATC-53	2.4	1.8
Panc	MIA-PaCa-2	1.7	1.6
Panc	SU.86.86	2.5	1.5
Panc	MDA-PATC-148		1.9
Panc	MDA-PATC-153		2.6
Panc	MDA-PATC-108	2.4	1.6
CTCL	HH	2.3	3.2
CTCL	HuT78	1.9	2.9
骨髓瘤	HD2	1.7	3.8
黑色素瘤	WM35	1.3	2.3
黑色素瘤	A375	1.5	1.1
黑色素瘤	SK-MEL-28	2.0	1.8
黑色素瘤	WM793	2.1	1.8
室管膜瘤	BT-58	1.8	1.8
卵巢	Ovcar-5	1.7	1.7
前列腺	PC3	2.3	1.4
乳	4T1	4.4	4.5
乳	231-MB	1.2	1.5
乳	231	4.8	2.8
乳	BT483	4.2	2.3

【0116】 按照本發明，在無不當實驗下可製備且執行本文中所揭示

及主張之所有化合物、組合物及/或方法。雖然已就較佳實施例而言描述本發明化合物、組合物及方法，但是對熟習此項技術者顯而易見，可在不背離本發明之概念、精神及範圍下，將變化應用於本文中所述之組合物及/或方法中及方法之步驟中或步驟順序中。更具體而言，顯而易見，化學上及生理上均相關之某些藥劑可取代本文中所述藥劑同時將達成相同或相似結果。認為對熟習此項技術者顯然之所有此等相似取代及修改係於如由隨附申請專利範圍所限定之本發明之精神、範圍及概念內。

【0117】

參考文獻

下列參考文獻以引用的方式明確地併入本文中，併入程度至其提供補充本文中闡述之其等的示例性程序性或其他細節：

美國專利案7,745,468

美國專利案8,143,412

美國專利案8,779,151

美國專利申請公開案2003/0013748

Bharti等人，*J. Immunol.*, 171(7):3863-3871, 2003。

Burdelya等人，*Mol. Cancer Ther.*, 1(11):893-9, 2002。

Catlett-Falcone等人，*Immunity*, 10(1):105-15, 1999。

Constantin等人，*Eur. J. Immunol.*, 28(11):3523-9, 1998。

Kerr等人，*FEBS Lett.*, 546(1):1-5, 2003。

Koning等人，*Toxicol. Lett.*, 206(1):54-59, 2011。

Meydan等人，*Nature*, 379(6566):645-8, 1996。

Reagan-Shaw等人，*FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008。

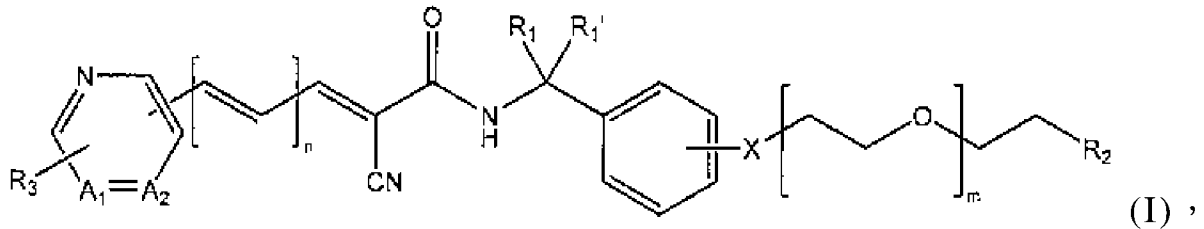
Verma等人，*Cancer Metastasis Rev.*, 22(4):423-34, 2003。

Yu及Jove，*Nature Rev. Cancer*, 4(2):97-105, 2004。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



其中：

A_1 及 A_2 各者獨立地為 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $-\text{N}=\text{}$ ，限制條件為 A_1 及 A_2 並非均為 $-\text{N}=\text{}$ ；

m 為0至6；

n 為0、1或2；

X 為O、S或 NR_4 ；

其中 R_4 為氫、烷基 (C_{1-6}) 或經取代之烷基 (C_{1-6}) ，其中在經取代形式時，一或多個氫原子已獨立地經下列置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ；

R_1 及 R_1' 各者獨立地為烷基 (C_{1-8}) 、環烷基 (C_{3-8}) 、烷二基 (C_{1-8}) -環烷基 (C_{3-8}) 、烯基 (C_{2-8}) 、炔基 (C_{2-8}) 、芳基 (C_{6-12}) 、芳烷基 (C_{7-12}) 或此等基團中之任一者之經取代形式，其中在此等基團中之任一者之經取代形式時，一或多個氫原子已獨立地經下列置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、

$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ，

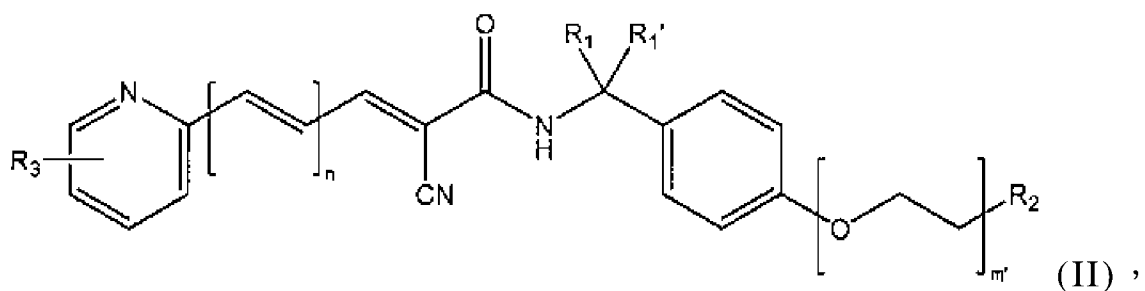
R_2 為雜環烷基 (C_{2-12}) 、二烷基基 (C_{2-8}) 、雜芳基 (C_{1-8}) 、烷基基 (C_{1-8}) 、
芳胺基 (C_{6-8}) 、烷氧基 (C_{1-8}) 、芳氧基 (C_{6-12}) 或此等基團中之任一者之經取
代形式，其中在此等基團中之任一者之經取代形式時，一或多個氫原
子已獨立地經下列置換： $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、
 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ；且

R_3 為鹵基、氫、羥基、胺基、氰基或巰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物進一步定
義為：



其中：

m' 為1至4；

n 為0或1；

R_1 及 $\text{R}_{1'}$ 各者獨立地為烷基 (C_{1-8}) 、環烷基 (C_{3-8}) 、烷二基 (C_{1-8}) -環烷

第2頁(發明申請專利範圍)

基(C3-8)、烯基(C2-8)、炔基(C2-8)、芳基(C6-12)、芳烷基(C7-12)或此等基團中之任一者之經取代形式；

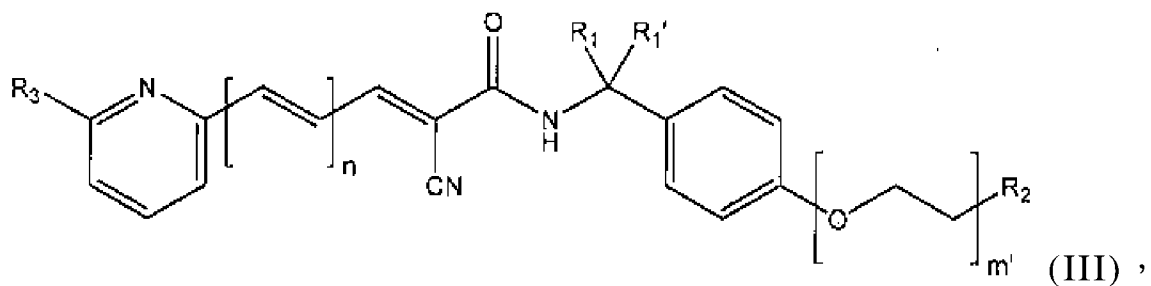
R_2 為雜環烷基(C2-12)、二烷基胺基(C2-8)、雜芳基(C1-8)、烷基胺基(C1-8)、芳胺基(C6-8)、烷氧基(C1-8)、芳氧基(C6-12)或此等基團中之任一者之經取代形式；且

R_3 為鹵基、氫、羥基、胺基、氰基或巰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物進一步定義為：



其中：

m' 為1至4；

n 為0或1；

R_1 及 R_1' 各者獨立地為烷基(C1-8)、環烷基(C3-8)、烷二基(C1-C8)-環烷基(C3-8)、烯基(C2-8)、炔基(C2-8)、芳基(C6-12)、芳烷基(C7-12)或此等基團中之任一者之經取代形式；

R_2 為雜環烷基(C2-12)、二烷基胺基(C2-8)、雜芳基(C1-8)、烷基胺基(C1-8)、芳胺基(C6-8)、烷氧基(C1-8)、芳氧基(C6-12)或此等基團中之任一者之經取代形式；且

R_3 為鹵基、氫、羥基、胺基、氰基或巰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 m 為1。

【第5項】

如請求項2或3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 m' 為2。

【第6項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 n 為0。

【第7項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 為烷基(C1-8)。

【第8項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 為乙基或丙基。

【第9項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1' 為烷基(C1-8)。

【第10項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1' 為乙基或丙基。

【第11項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_2 為 N -雜環烷基(C2-8)。

【第12項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_2 為嗎啉基或4-甲基哌嗪-1-基。

【第13項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_3 為鹵基。

【第14項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_3 為氯或溴。

【第15項】

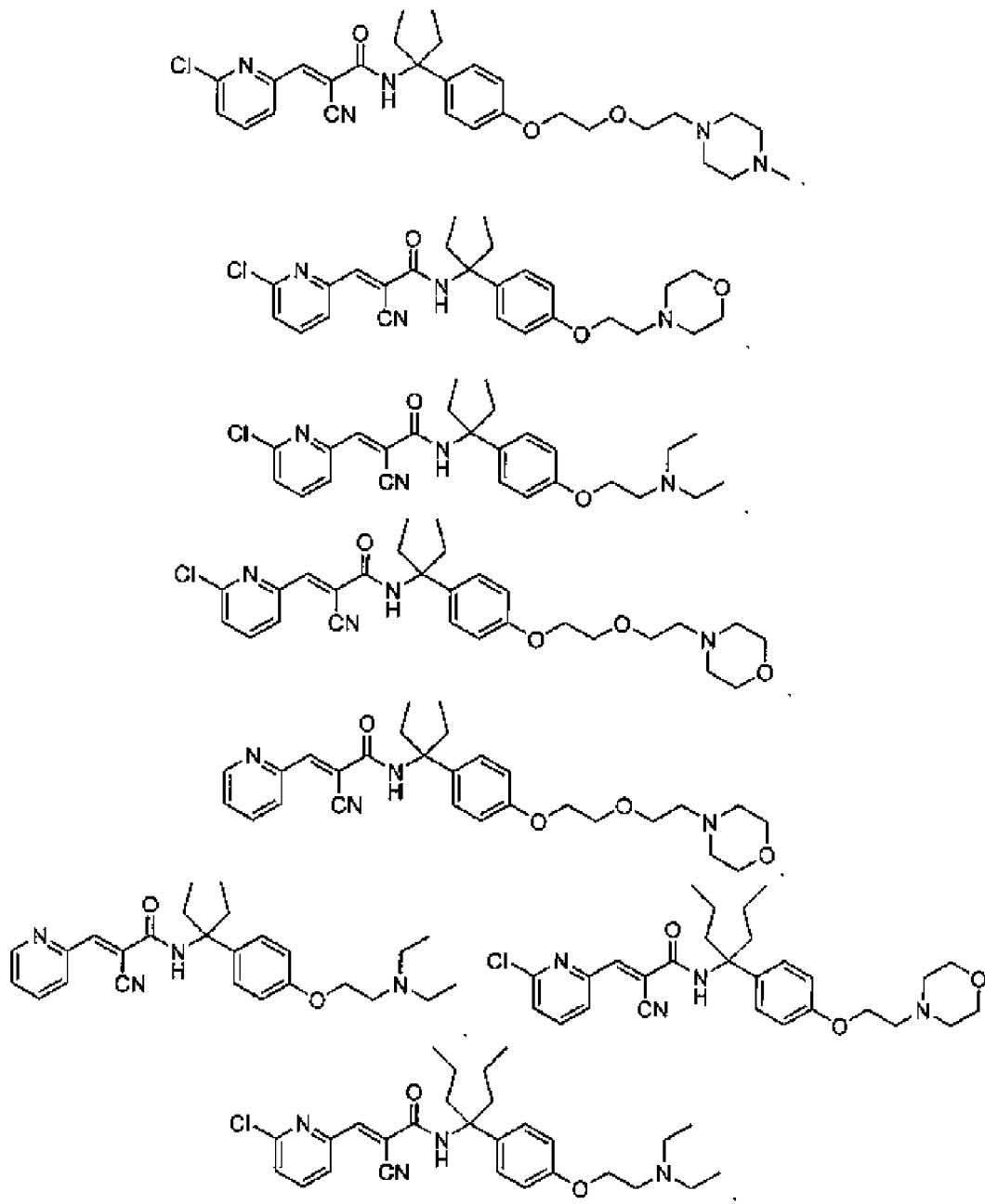
如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物係呈醫藥上可接受之鹽之形式。

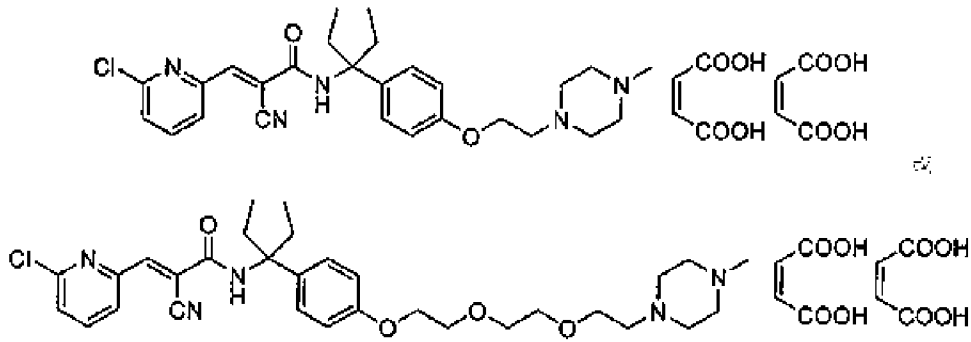
【第16項】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物係呈HCl鹽或馬來酸鹽之形式。

【第17項】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物進一步定義為：





【第19項】

一種醫藥組合物，其包含：

- a. 如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽；及
- b. 賦形劑。

【第20項】

一種如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或如請求項19之醫藥組合物用於製備治療及/或預防有需要之患者之疾病或病症的藥物之用途，其中該疾病或病症為乾癬或癌症。

【第21項】

如請求項20之用途，其中該癌症為癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤或精原細胞瘤。

【第22項】

如請求項21之用途，其中該淋巴瘤為皮膚T-細胞淋巴瘤(CTCL)。