



(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 201602112 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：103141063

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

G01N33/50 (2006.01)

(30)優先權：2013/11/26

加拿大

2,834,528

(71)申請人：製藥科技公司 (美國) PHARMASCIENCE INC. (US)

美國

(72)發明人：羅朗 艾蘭 LAURENT, ALAIN (CA)；羅斯 亞尼克 ROSE, YANNICK (CA)

(74)代理人：陳慧玲

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 115 頁

(54)名稱

蛋白質激酶抑制劑

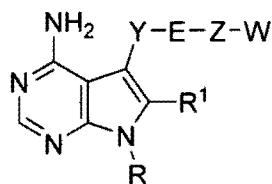
PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明與蛋白質激酶抑制劑之一新穎家族有關，詳細而言，本發明係針對 Tec 或 Src 蛋白質激酶家族成員之抑制劑。本發明亦與這些化合物之製備過程有關，與包含前述化合物之醫藥組成物有關，以及與前述醫藥組成物在涉及蛋白質激酶活性之增生性、發炎性、傳染性或自體免疫性疾病、失調或狀況治療中之使用有關。

The present invention relates to a novel family of protein kinase inhibitors, more specifically the present invention is directed to inhibitors of the members of the Tec or Src protein kinase families. The present invention also relates to processes for the preparation of these compounds, to the pharmaceutical composition comprising them, and to their use in the treatment of proliferative, inflammatory, infectious or autoimmune diseases, disorder or condition in which protein kinase activity is implicated.

特徵化學式：



化學式 I

發明摘要

※ 申請案號：103141063

※ 申請日：103.11.26

※IPC 分類：C07D ⁴⁸⁷/₆₄ (2006.01)
A61K ³⁷/₅₉ (2006.01)
G01N ³³/₅₀ (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

蛋白質激酶抑制劑/PROTEIN KINASE INHIBITORS

【中文】

本發明與蛋白質激酶抑制劑之一新穎家族有關，詳細而言，本發明係針對 Tec 或 Src 蛋白質激酶家族成員之抑制劑。本發明亦與這些化合物之製備過程有關，與包含前述化合物之醫藥組成物有關，以及與前述醫藥組成物在涉及蛋白質激酶活性之增生性、發炎性、傳染性或自體免疫性疾病、失調或狀況治療中之使用有關。

【英文】

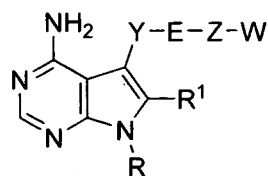
The present invention relates to a novel family of protein kinase inhibitors, more specifically the present invention is directed to inhibitors of the members of the Tec or Src protein kinase families. The present invention also relates to processes for the preparation of these compounds, to the pharmaceutical composition comprising them, and to their use in the treatment of proliferative, inflammatory, infectious or autoimmune diseases, disorder or condition in which protein kinase activity is implicated.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



化學式 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】(中文/英文)

蛋白質激酶抑制劑/PROTEIN KINASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明與蛋白質激酶抑制劑之一新穎家族有關，與這些化合物之製備過程有關，與包含前述化合物及其中間物之醫藥組成物有關，以及與前述醫藥組成物在與激酶功能關聯之增生性、發炎性、自體免疫性或傳染性疾病、失調或狀況治療中之使用有關。

【先前技術】

【0002】 蛋白質激酶為真核細胞中一大群細胞內訊息蛋白質及透膜訊息蛋白質(Manning G. et al, (2002) Science, 298: 1912-1934)。這些酵素負責將末端(gamma)磷酸根從ATP(三磷酸腺核苷)傳遞至目標蛋白質的特定胺基酸殘基。目標蛋白質中特定胺基酸殘基之磷酸化作用，可調節目標蛋白質之活性，導致細胞訊息傳遞及代謝的極大改變。蛋白質激酶可在細胞膜、細胞質及諸如細胞核之胞器中發現於，其負責調和眾多細胞功能，包含代謝、細胞生長和分化、細胞訊息傳遞、免疫反應的調控及細胞死亡。絲胺酸激酶會針對目標蛋白質中的絲胺酸或蘇胺酸殘基加以磷酸化。同樣地，包含酪胺酸受體激酶在內的酪胺酸激酶，則會將目標蛋白質中的酪胺酸殘基加以磷酸化。酪胺酸激酶家族包含：Tec、Src、Abl、Jak、Csk、Fak、Syk、Fer、Ack，以及子族受體酪胺酸激酶，其包含EGFR、FGFR、VEGFR、RET及Eph。

【0003】 激酶對有關健康及疾病之重要生物過程施加控制。此外，不

同蛋白質激酶的異常活化或過量表現，與特性為良性或惡性增生之多種疾病及失調之機制有關，亦與免疫系統不適當活化而造成的疾病有關(Kyttaris V.C., Drug Des. Devel. Ther., 2012, 6:245-50 and Fabbro D. et al. Methods Mol. Biol., 2012, 795:1-34)。因此，特定激酶或激酶家族之抑制劑，可望有助於癌症、血管疾病、自體免疫性疾病及發炎狀況之治療，前述疾病或狀況包含但不限於：固態腫瘤、惡性血液疾病、血栓、關節炎、移植物抗宿主病、紅斑性狼瘡、牛皮癬、結腸炎、迴腸炎、多發性硬化症、眼色素層炎、冠狀動脈血管病變、全身性硬化症、動脈粥狀硬化、氣喘、移植排斥、過敏、皮膚炎及天皰瘡等。

【0004】 Tec激酶為主要，但非專屬，表現在造血起源細胞中之一非受體酪胺酸激酶家族(Bradshaw J.M. Cell Signal. 2010, 22:1175-84)。該Tec家族包含Tec、布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)、可誘導的T細胞激酶(Itk)、靜息淋巴細胞激酶(Rlk/Txk)及表現於骨髓之激酶(Bmx/Etk)。Btk在B細胞受體訊息傳遞及B細胞生長及活化之調控中很重要 (W.N. Khan et al. Immunity, 1995, 3:283-299 and Satterthwaite A.B. et al. Immunol. Rev. 2000, 175:120-127)。人類編碼BTK基因的突變會造成X 性聯無 γ 球蛋白血症 (X-linked agammaglobulinemia)，其特性為免疫功能降低，包含B細胞成熟較差、免疫球蛋白和周邊B細胞水平下降，以及與T細胞無關之免疫反應減弱(Rosen F.S. et al., N. Engl. J. Med., 1995, 333:431-440; and Lindvall J.M. et al., Immunol. Rev. 2005, 203:200-215)。Btk由Src-家族激酶活化，並將PLC gamma磷酸化，導致對B細胞功能及存活的影响。此外，Btk在回應巨噬細胞、肥大細胞及嗜中性白血球之免疫複合體辨識之訊息傳遞中亦很重要。

抑制Btk對淋巴瘤細胞的存活也很重要(Herman SEM., Blood, 2011, 117:6287-6289), 意味著Btk的抑制對淋巴瘤的治療可能有幫助。因此, Btk及相關激酶的抑制劑作為抗發炎及抗癌試劑是極為有利的。Btk對於血小板功能及血栓形成也很重要, 意味著選擇性針對Btk之抑制劑可能證明是有用的抗血栓形成劑(Liu J., Blood, 2006, 108:2596-603)。

【0005】 Bmx是Tec家族另一個成員, 其在炎症、心血管疾病及癌症中有其作用(Cenni B. et al. Int. Rev. Immunol., 2012, 31: 166-173), Bmx對於神經膠母細胞瘤幹細胞的自我更新及致瘤性潛能也很重要(Guryanova O.A. et al. Cancer Cell Cancer Cell 2011,19: 498-511)。因此, Bmx抑制劑可望有助於癌症、心血管疾病及炎症等許多疾病之治療。

【0006】 酪胺酸激酶的SRC家族包含cSRC、Lyn、Fyn、Lck、Hck、Fgr、Blk、Syk、Yrk及Yes。cSRC與癌症所涉之訊息傳遞路徑有決定性的關聯, 並常在人類惡性腫瘤中過度表現(Kim L.C. et al. (2009) Nat. Rev. Clin. Oncol. 6:587-9)。cSRC涉及生長因子受體酪胺酸激酶之下游信息傳遞並調控細胞週期進程, 意味著抑制cSRC可影響癌細胞增生。此外, Src抑制劑或Hck之向下調節, 可使腫瘤細胞對免疫毒素敏感(Lui X.F., Mol. Cancer Ther. 2013, Oct. 21)。

【0007】 抑制SRC家族成員, 對於設計成調節免疫功能之治療可能是有益的。包含Lck在內之SRC家族成員, 會調控T細胞受體的訊息傳遞, 該訊息傳遞導致基因調控事件, 從而造成細胞介素之釋放、存活及增生。因此, Lck抑制劑或許是可應用於移植物排斥及T細胞媒介自體免疫疾病之有用免疫抑制劑(Martin et al., Expert Opin. Ther. Pat. 2010, 20:1573-93)。Src家

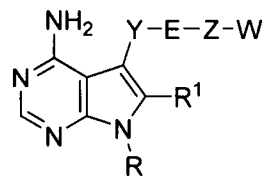
族成員HCK與細胞介素產生之調控有關，意味著抑制此激酶可有益於發炎性疾病的治療(Smolinska M.J. et al., J. Immunol. 2011; 187:6043-51)。此外，Src家族激酶Fgr對肥大細胞的活化及IgE媒介過敏反應十分關鍵，意味著此激酶是過敏性疾病的一個潛在治療標的(Lee J.H. et al., J. Immunol. 2011;187:1807-15)。

【0008】 利用小分子抑制劑抑制激酶，已成功產生用於治療各種疾病、失調及狀況之若干經核准之治療藥劑。本說明書中，我們揭露了激酶抑制劑之一新穎家族。另外，我們也證明修改化合物取代反應可影響激酶選擇性，並從而影響該藥劑之生物功能。

【發明內容】

【0009】 本發明與激酶抑制劑之一新穎家族有關。若干此類化合物已被發現針對Tec或Scr蛋白質激酶家族成員具有抑制活性。

【0010】 本發明之一面向為化學式I之一化合物：



化學式I

或其醫藥可接受性鹽類、溶合物、鹽類溶合物、立體同位素、變體、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，其中

R 選自於由以下組成之群組：

- 1) 氫、
- 2) 烷基、



- 3) 雜烷基、
- 4) 碳環基、
- 5) 雜環基、
- 6) 芳香基或
- 7) 雜芳基、

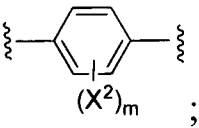
其中烷基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳香基或雜芳基可視需要被取代；

R¹ 選自於由以下組成之群組：

- 1) 氫、
- 2) 烷基、
- 3) 雜烷基、
- 4) 碳環基、
- 5) 雜環基或
- 6) 鹵素、

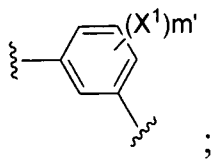
其中烷基、雜烷基、碳環基或雜環基可視需要被取代；

Y 為



E 為氧；

Z 為

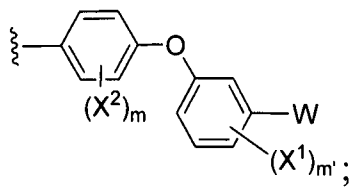


W 為

- 1) $-OCH_2R^2$ 或
- 2) $-CH_2OR^2$ ，其中

R^2 為被取代或未被取代之芳香基，被取代或未被取代之雜芳基；

其中 Y-E-Z-W 為

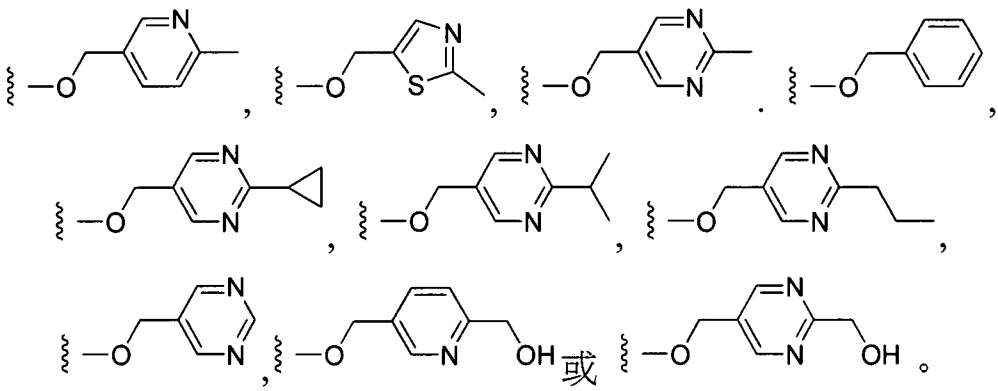


X1 及 X2 獨立地為氫或鹵素；

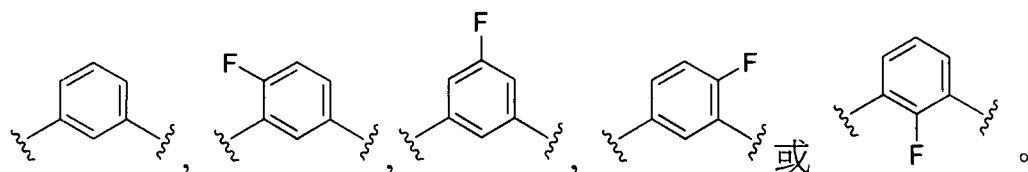
m 為 0 到 4 的整數，

m' 為 0 到 4 的整數。

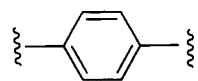
【0011】 本發明之其他實施例包含化學式I之若干化合物，其中W選自於由以下組成之群組：



【0012】 本發明之另一實施例包含化學式I之若干化合物，其中Z選自於由以下組成之群組：

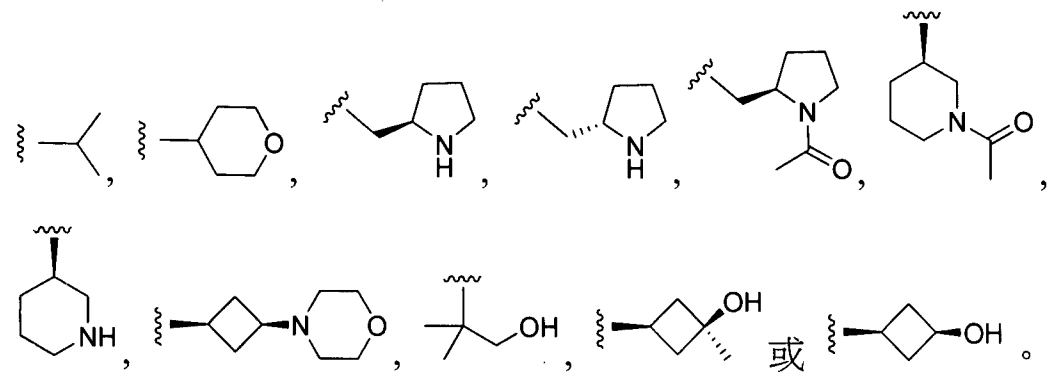


【0013】 本發明之其他實施例包含化學式I之若干化合物，其中Y為

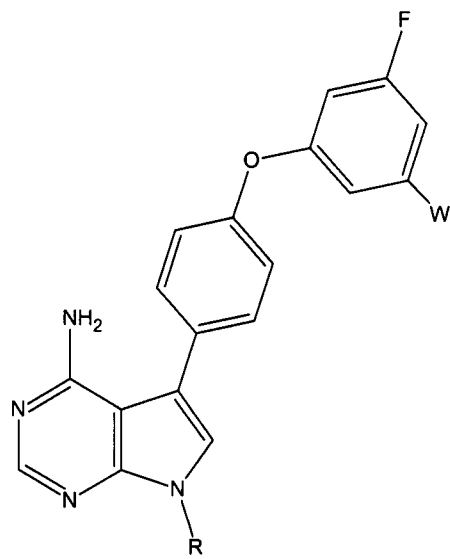


【0014】 較佳實施例包含化學式I之若干化合物，其中R¹為氫。

【0015】 本發明之另一實施例包含化學式I之若干化合物，其中R選自於由以下組成之群組：



【0016】 本發明之另一實施例包含化學式II之若干化合物：



化學式 II

或其醫藥可接受性鹽類、溶合物、鹽類溶合物、立體同位素、變體、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，其中

R 選自於由以下組成之群組：

- 1) 氫、
- 2) 烷基、
- 3) 雜烷基、
- 4) 碳環基、
- 5) 雜環基、
- 6) 芳香基或
- 7) 雜芳基、

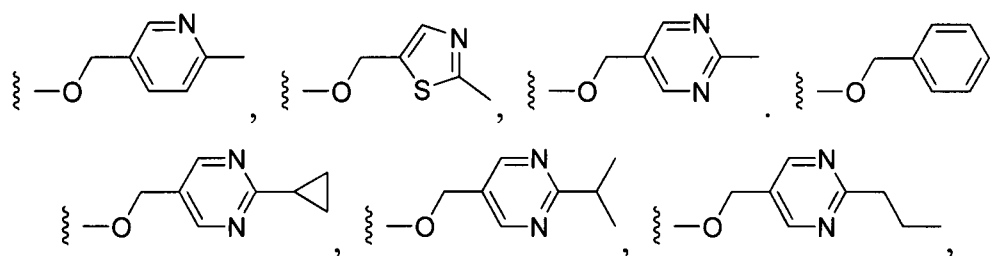
其中烷基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳香基或雜芳基可視需要被取代；

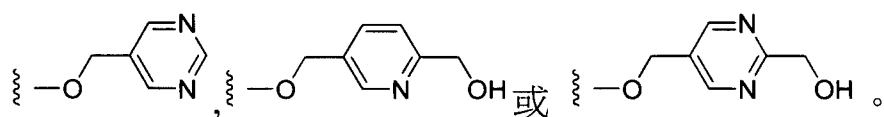
W 為

- 1) $-\text{OCH}_2\text{R}^2$ 或
- 2) $-\text{CH}_2\text{OR}^2$ ，其中

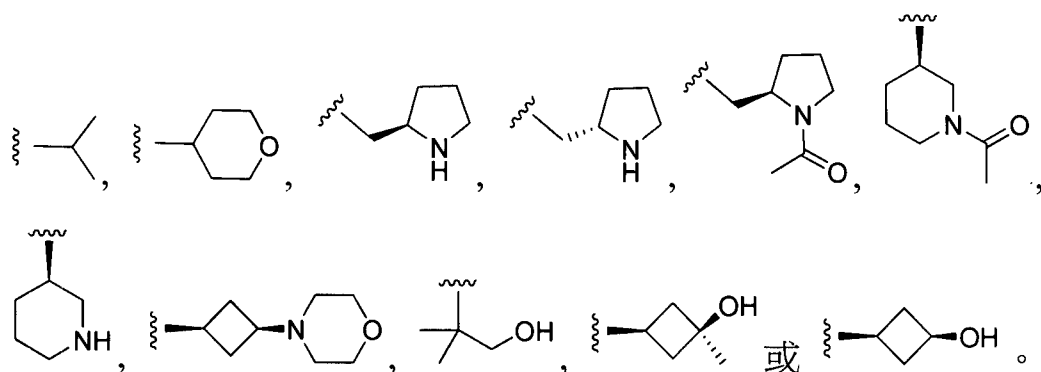
R^2 為被取代或未被取代之芳香基，被取代或未被取代之雜芳基。

【0017】 本發明之另一實施例包含化學式II之若干化合物，其中W選自於由以下組成之群組：



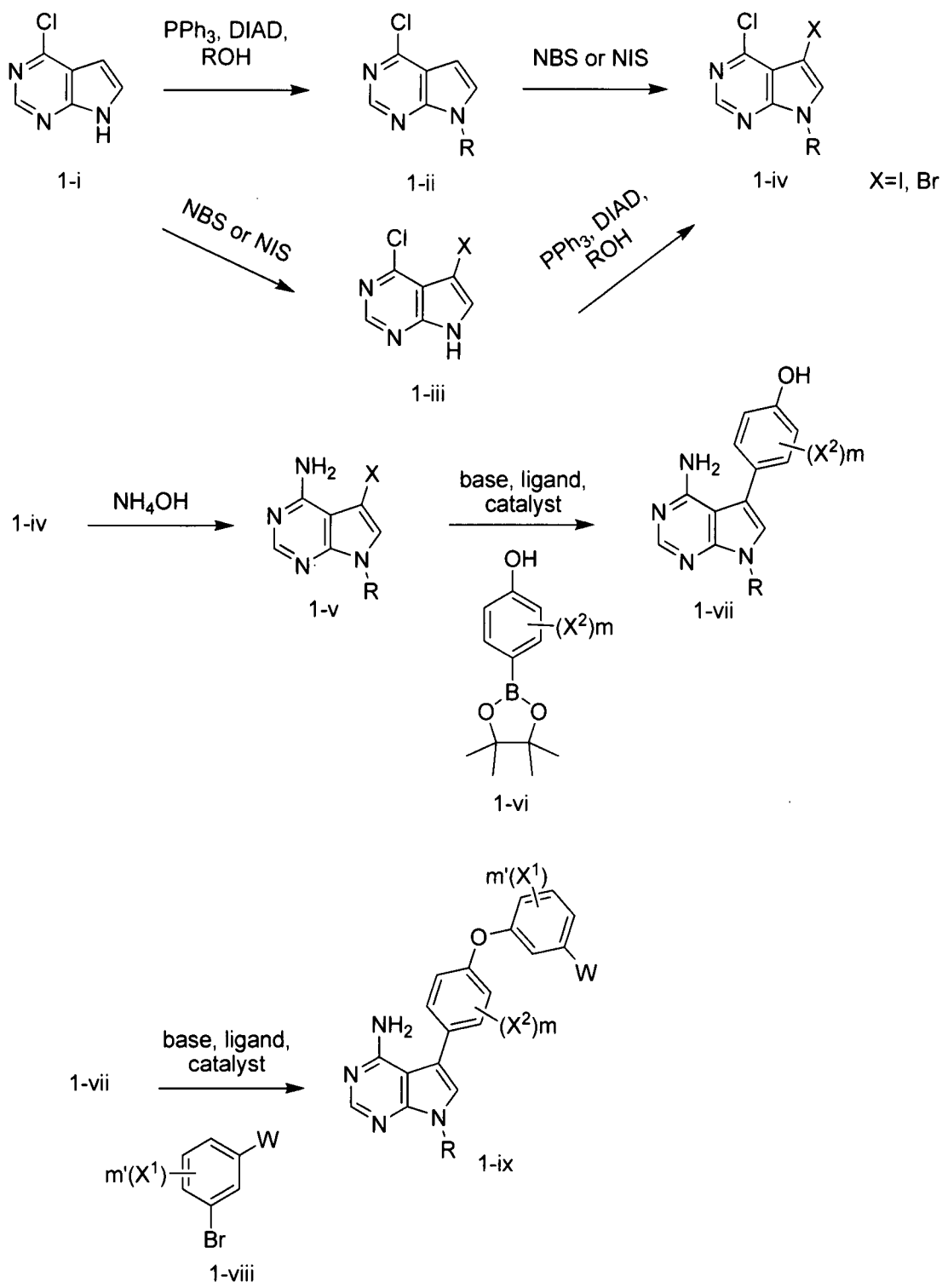


【0018】 本發明之另一實施例包含化學式II之若干化合物，其中R選自於由以下組成之群組：



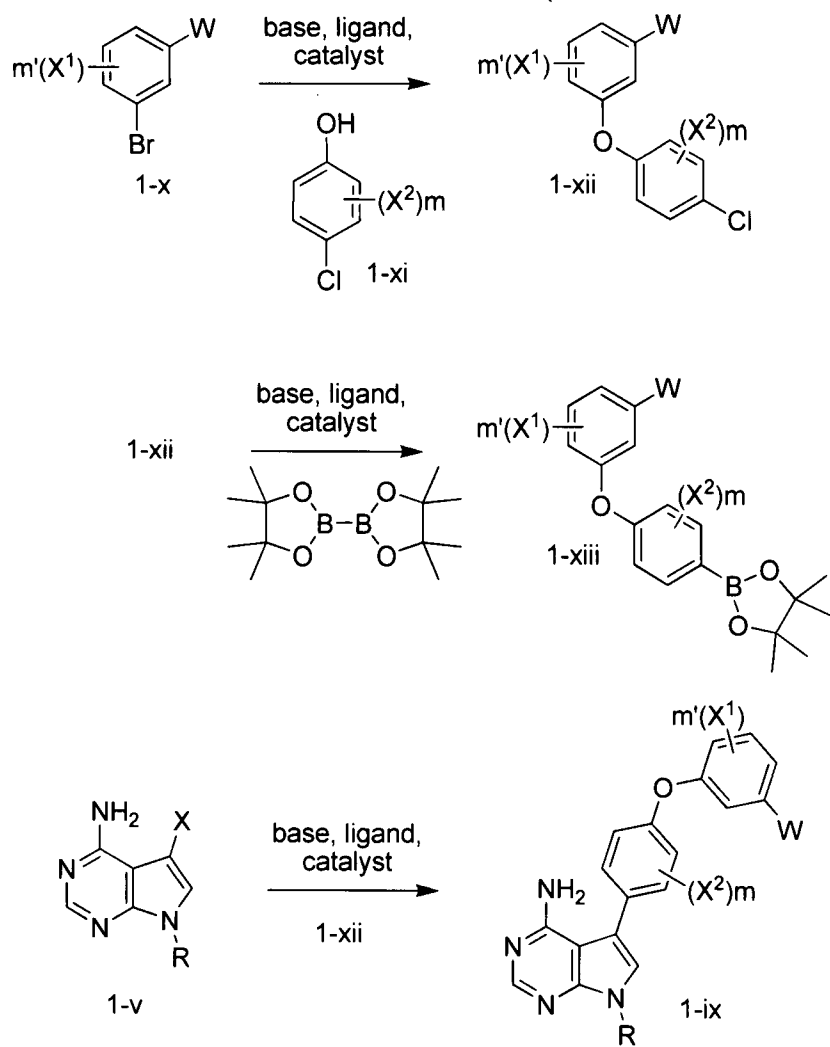
【0019】 本發明之另一面向提供若干中間物及其合成，該些中間物與一種生產本說明書定義之本發明化合物，或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，或本說明書定義之一醫藥組成物之方法有關。

【0020】 在另一面向中，本發明係關於一種製備化學式I或化學式II之一化合物之方法，其中該方法包含：



【0021】 本發明之另一面向提供一種製備化學式I或化學式II之一化合物之方法，其中該方法包含：





【0022】 本發明之另一面向提供一醫藥組成物，其包含化學式I或化學式II之一化合物，或該化合物之醫藥上可接受之鹽類、溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，以及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0023】 在另一面向中，本發明係關於本說明書定義之化合物，或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，或本說明書定義之一醫藥組成物，以用於治療。

【0024】 在另一面向中，本發明係關於本說明書定義之一化合物，或其醫藥上可接受之一鹽類或溶劑化物，或本說明書定義之一醫藥組成物，

以用於治療患有蛋白質激酶媒介疾病或狀況之受試者。

【0025】 本發明之另一面向提供化學式I或化學式II之化合物，或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，作為蛋白質激酶之抑制劑使用，更詳細而言，作為Tec激酶家族成員之抑制劑使用。

【0026】 本發明之另一面向提供化學式I或化學式II之化合物，或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，作為蛋白質激酶之抑制劑使用，更詳細而言，作為Src激酶家族成員之抑制劑使用。

【0027】 本發明之另一面向提供化學式I或化學式II之化合物作為蛋白質激酶之抑制劑使用，更詳細而言，在涉及Btk激酶活性之蛋白質激酶媒介疾病、失調或狀況中作為抑制劑使用。

【0028】 在另一面向中，本發明係關於使用本說明書定義之一化合物或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物，以作為製造治療患有蛋白質激酶媒介疾病或狀況之受試者之藥物之用途。

【0029】 本發明之又一面向提供醫藥上可接受之一鹽類或其溶劑化物，以用於製造增生性、發炎性、感染性或自體免疫疾病治療用醫藥組成物。

【0030】 本發明之另一面向提供一化合物，或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物，或本發明定義之一醫藥組成物，以用於治療增生性失調、發炎性或自體免疫疾病。在一特定實施例中，該增生性失調、發炎性或自體免疫疾病為癌症。更詳細而言，為一種人類癌症。

【0031】 本發明之又一面向提供一化合物或其醫藥上可接受之一鹽類或溶劑化物，以用於製造治療癌症等增生性失調用藥物。

【0032】 本發明之另一面向提供化學式I或化學式II之化合物，或其醫藥上可接受之鹽類、溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，係與一藥劑合併使用以用於增生性、發炎性或自體免疫性疾病或失調之治療，該藥劑選自：雌激素受體調節劑；雄性素受體調節劑；類視色素受體調節劑；細胞毒性藥物；抗增生藥劑包含：艾黴素（adriamycin）、地塞松（dexamethasone）、長春花新鹼（vincristine）、環磷醯胺（cyclophosphamide）、氟尿嘧啶（fluorouracil）、癌康定（topotecan）、紫杉醇（taxol）、干擾素（interferons）或鉑衍生物（platinum derivatives）；抗發炎藥劑包含：皮質類固醇（corticosteroids）、腫瘤壞死因子阻斷劑（TNF blockers）、介白素I受體拮抗劑（IL-1 RA）、硫唑嘌呤（azathioprine）、環磷酸醯胺（cyclophosphamide）或柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine）；異戊二烯化蛋白質轉移酶（prenyl-protein transferase）抑制劑；羥基甲基戊二醯輔A（HMG-CoA）還原酶抑制劑；人類免疫不全症病毒（HIV）蛋白酶抑制劑；反轉錄酶抑制劑；血管生成抑制劑包含：索拉菲尼（sorafenib）、舒癌特（sunitinib）、帕唑帕尼（pazopanib）或癌伏妥（everolimus）；免疫調節或免疫抑制劑包含：環孢素（cyclosporin）、他克莫司（tacrolimus）、雷帕黴素（rapamycin）、黴酚酸嗎啉乙酯（mycophenolate mofetil）、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺（cyclophosphamide）、硫唑嘌呤或柳氮磺胺吡啶；包含胰島素增敏劑（thiazolidinediones）之過氧化體增生活化受體- γ （PPAR- γ ）促效劑；過氧化體增生活化受體- δ （PPAR- δ ）促效

劑；內在多重抗藥性抑制劑；治療貧血症之藥劑，其包含：促進紅血球生成藥劑（erythropoiesis-stimulating agents）、維生素或鐵質補充劑；止吐劑，其包含5-HT₃受體拮抗劑（antagonists）、多巴胺拮抗劑、NK₁受體拮抗劑、H₁組織胺受體拮抗劑、大麻鹼（cannabinoids）、苯二氮平類藥物（benzodiazepines）、抗副交感神經藥劑（anticholinergic agents）或類固醇（steroids）；治療嗜中性白血球減少症（neutropenia）之藥劑；免疫增強藥劑；蛋白酶體抑制劑；組蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制劑；蛋白酶體中類胰蛋白酶（chemotrypsin-like）活性之抑制劑；E3連接酶抑制劑；免疫系統之調節子，其包含甲型干擾素（interferon-alpha）、卡介苗（Bacillus Calmette-Guerin, BCG）或游離輻射（UVB），其可促使細胞介素、白細胞介素（interleukins）及腫瘤壞死因子（TNF）之釋放，或促使諸如TRAIL之死亡受體配體之釋放；死亡受體TRAIL之調節子，或包含人源化抗體HGS-ETR1或HGS-ETR2之TRAIL促效劑；腦神經營養因子，其選自乙酰膽鹼酯酶（cetylcholinesterase）抑制劑、單胺氧化酶（MAO）抑制劑、干擾素、抗痙攣劑、離子通道阻斷劑或利魯唑（riluzole）；抗帕金森氏病藥劑，其包含：抗副交感神經（anticholinergic）藥劑，或多巴胺藥劑，其包含多巴胺前驅物、單胺氧化酶B抑制劑（monoamine oxidase B）、鄰苯二酚-O-甲基轉移酶（COMT）抑制劑、多巴胺受體促效劑；心血管疾病治療藥劑，其包含：beta-阻斷劑、血管收縮素轉化酶（ACE）抑制劑、利尿劑（diuretics）、硝酸鹽（nitrates）、鈣離子通道阻斷劑或史他汀類藥物（statins）；肝臟疾病治療藥劑，其包含：皮質類固醇、消膽胺（cholestyramine）或干擾素；抗病毒藥劑，其包含：核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、蛋白

酶抑制劑、整合酵素抑制劑、融合抑制劑、趨化素受體拮抗劑、聚合酶抑制劑、病毒蛋白質合成抑制劑、病毒蛋白質修飾抑制劑、神經胺酸酶（neuraminidase）抑制劑、融合或進入抑制劑；血液失調治療藥劑，其包含：皮質類固醇、抗白血病藥劑或生長因子；免疫不全失調治療藥劑，其包含 gamma 球蛋白、阿達莫單抗（adalimumab）、依那西普（etanercept）或英夫利昔單抗（infliximab）；HMG-CoA 還原酶抑制劑，其包含：托伐他汀（torvastatin）、氟伐他汀（fluvastatin）、洛伐他汀（lovastatin）、普伐他汀（pravastatin）、瑞舒伐他汀（rosuvastatin）、辛伐他汀（simvastatin）或匹伐他汀（pitavastatin），或與放射線或至少一種化學治療藥劑併用或依序使用。

【0033】 較佳者為，該藥物係與一死亡受體促效劑（death receptor agonist）併用，以治療增生性失調或病狀。

【0034】 本發明之另一面向提供一化合物，或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物，或本發明定義之一醫藥組成物，以用於疾病或失調之治療，前述疾病或失調選自：癌症、骨髓增生（myeloproliferative）失調、肺纖維化、肝臟纖維化、心血管疾病：心肥大（cardiac hypertrophy）、心肌病變（cardiomyopathy）、血管再狹窄（restenosis）；血栓、心臟病或中風；禿髮（alopecia）、肺氣腫（emphysema）；動脈粥狀硬化（atherosclerosis）、牛皮癬（psoriasis）、皮膚病（dermatological disorders）、狼瘡（lupus）、多發性硬化症、黃斑點退化（macular degeneration）、氣喘、反應性滑膜炎（reactive synoviotides）、病毒性失調；中樞神經系統（CNS）失調；自體免疫失調：絲球體性腎炎（glomerulonephritis）或類風溼性關節炎（rheumatoid arthritis）；賀爾蒙相關疾病、代謝失調；發炎性疾病；感染性疾病或黴菌疾

病、瘡疾或寄生蟲疾病。

【0035】 本發明之另一面向提供一化合物，或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物，或本發明定義之一醫藥組成物，以用於製造抑制激酶活性之治療藥物，該藥物可用於治療：關節炎、腱鞘巨細胞瘤(tenosynovial giant cell tumour)、色素性結節滑膜炎(pigmented villonodular synovitis)及其他反應性滑膜炎、骨轉移之形成及進展、急性骨髓性白血病或人類癌症，或癌症之選定子集，例如，乳房腫瘤及胃癌。

【0036】 在另一面向中，本發明與一種治療蛋白質激酶活性關聯疾病或失調之方法有關，該方法包含以治療有效之份量(therapeutically effective amount)向一受試者施用本說明書定義之一化合物，或其醫藥上可接受之一鹽類或溶劑化物，或本說明書定義之一醫藥組成物。

【0037】 在另一面向中，本發明提供一種治療一增生性失調之方法，該方法包含以治療有效之份量向一受試者施用本說明書定義之一化合物，或其醫藥上可接受之一鹽類或溶劑化物，或一醫藥組成物。在一特定實施例中，該增生性失調為癌症。

【0038】 本發明之另一面向提供一種調節激酶功能之方法，該方法包含以本發明之一化合物接觸一細胞，該化合物之量足以調節一給定激酶或Tec家族激酶之酵素活性，從而調節該激酶功能。

【0039】 本發明之另一面向提供一種調節激酶功能之方法，該方法包含以本發明之一化合物接觸一細胞，該化合物之量足以調節一給定激酶或Src家族激酶之酵素活性，從而調節該激酶功能。

【0040】 本發明之另一面向提供一種抑制細胞增生或細胞在活體外

或活體內存活之方法，該方法包含將本說明書定義之一化合物，或其醫藥上可接受之一鹽類或溶劑化物，以有效之量接觸一細胞。

【0041】 在一實施例中，本發明提供一種在一細胞或組織中產生蛋白質激酶抑制作用之方法，該方法包含將一化合物，或其醫藥上可接受之一鹽類或溶劑化物，以有效之量接觸該細胞或組織。

【0042】 在其他實施例中，本發明提供一種在活體內產生蛋白質激酶抑制作用之方法，該方法包含向受試者施用有效份量之一化合物或其醫藥上可接受之一鹽類或溶劑化物。其施用可以任何合適途徑進行，包含非口服（parenteral）或口服施藥。劑量可為任何合適之量，舉例而言，用於非口服或口服施藥的劑量單位，可包含從大約50 mg到大約5000 mg之化學式I或化學式II之化合物，或其醫藥上可接受之一鹽類或溶劑化物。本發明之化合物一日可施用1到4次。向接受這些組成物之患者所施用之本發明化合物劑量介於每日每公斤體重0.01~100 mg之間。

【0043】 本發明之化合物可單獨使用或與一種或多種其他治療藥劑併用。該併用方式可經由將治療之個別成分同時、依序或分別給藥之方式達成。此類組合產品係使用本發明之化合物，其劑量範圍如前文所述，以及另一醫藥有效成分，其劑量在許可範圍內。

【0044】 本發明之另一面向提供一種調節目標激酶功能之方法。該方法包含：

- a) 將本發明之一化合物，以足以調節目標激酶功能之量接觸一細胞，從而；
- b) 調節目標激酶活性及訊息傳遞。

【0045】 本發明更提供一種合成本說明書定義之一化合物或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物之方法。

【0046】 本發明之另一面向提供一化學探針，該化學探針包含化學式I或化學式II之一化合物，該化合物以一可偵測標記（detectable label）或一親合性標籤（affinity tag）標定。亦即，該探針包含化學式I或化學式II之一化合物之殘基，其與一可偵測標記共價結合。此等可偵測標記包含，但不限於，螢光基團、化學性發光基團、順磁性顯影劑（paramagnetic contrast agent）、金屬螯合劑、具有放射性同位素之基團，或生物素（biotin）。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0047】 本發明係關於新穎激酶抑制劑。這些化合物已知具有作為蛋白質激酶抑制劑之活性，前述蛋白質激酶包含Src或Tec激酶家族成員。

【0048】 本發明之化合物可被配製成一醫藥組成物，其包含一有效份量之本發明化合物與至少一種醫藥上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。

【0049】 「醫藥有效量（pharmaceutically effective amount）」一詞係指用於受試者預防及治療之組成物之任何量，其可有效治療蛋白質激酶活性關聯之疾病、失調或狀況。

醫藥組成物

【0050】 依照本發明提供一醫藥組成物，其包含化學式I或化學式II之一化合物，其組合物，或其醫藥上可接受之一鹽類、溶劑化物、鹽溶劑

化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，或本發明化合物之混合物，並結合有至少一種醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0051】 該些醫藥組成物可為一種慣用醫藥型式，其適合口服施藥（例如錠、膠囊、顆粒、粉末、液態溶液、懸浮液或漿）；非口服施藥（例如皮膚、皮下、肌內、腹膜內、靜脈內、動脈內、大腦內、眼內注射或注入液）；直腸或陰道栓劑；經支氣管、鼻、局部、頰、舌下、經皮膚，或液滴注入製劑、吸入或吹入施藥、眼用洗劑或液態氣溶膠。不論所選定之施藥途徑為何，該些化合物皆可由熟習本發明所屬技術領域者以已知慣用方法配製成醫藥上可接受之劑型。

【0052】 在劑型配方之發展中，核心賦形劑之選擇極為重要。必須考慮到製成劑型的多種面向，例如有效醫藥成分（API）之性質、API之預定傳輸方法（立即釋放、改良釋放、持續釋放、延長釋放、延遲釋放等等）及製造程序。

【0053】 包含依照本發明之化學式I或化學式II之一化合物(或本發明若干化合物之組合物)，以及用於配製適當釋放劑型之至少一種醫藥上可接受賦形劑（例如黏著劑、破碎劑、潤滑劑、稀釋劑、助溶劑、乳化劑、塗佈劑、環糊精或緩衝劑）之醫藥組成物之一非限制性列表：「長時間釋放」、「延長釋放」、「改良釋放」、「延遲釋放」、「持續釋放」或「立即釋放」，「口溶錠」，或「持續釋放腸道外儲庫（parenteral depot）」之醫藥組成物。

【0054】 「受控釋放」醫藥組成物有多種不同劑型，尤其是「長時間釋放」、「延長釋放」、「改良釋放」、「延遲釋放」或「持續釋放」組成物。

受控釋放醫藥組成物之示例為立即釋放醫藥組成物、腸溶型醫藥組成物、脈衝式釋放醫藥組成物或持續釋放醫藥組成物。

【0055】 一口服受控釋放醫藥組成物係指一醫藥組成物，其包含至少一種有效醫藥成分，該有效醫藥成分與至少一種醫藥上可接受成膜聚合物（film forming polymer）一起配製，且可視需要與至少一種醫藥上可接受賦形劑一起配製，其中該醫藥組成物呈現pH依賴性或pH不依賴性之可再現性釋放曲線。

【0056】 在本說明書中，「口服受控釋放醫藥組成物」一詞被定義為指口服醫藥組成物，當施用後，其以相對恆定速率釋放有效成分，並提供在24小時之期間中，於有效成分之治療範圍內，有效成分在血中濃度隨時間推移而維持實質上不變，「口服受控釋放醫藥組成物」亦涵蓋「長時間釋放」、「延長釋放」、「改良釋放」、「延遲釋放」或「持續釋放」組成物。

【0057】 在本說明書中，「改良釋放」一詞係指藥物從錠劑之流出已經以某種方式被修改過。通常此修改係為放慢藥物釋放，因此不必過於頻繁地服用該藥品並進而提高醫囑順從性。改良釋放的另一個好處為藥物釋放受到控制及血液水平中有較小的波峰及波谷，因此降低尖峰效應的可能性，並提高更長時間治療成效之可能性。

【0058】 「持續釋放」一詞係用於被設計成在一延長期間內供給一藥劑劑量之一藥物。用於此目的之最常見設計為含有藥物微小顆粒之軟性可溶性膠囊，其依照包覆在該些顆粒上之油、脂肪、蠟或合成樹脂之厚度及性質，在腸胃道以不同速率釋放。另一個系統由充滿藥物之一多孔性塑膠載劑及一種介面活性劑所構成，以促進胃腸液的進入並使藥物慢慢溶出。

結合藥物及含有緩慢釋放藥物顆粒懸浮物的液體之離子交換樹脂也用於在
一延長期間中提供藥物。

【0059】 「脈衝式釋放」一詞係指在預定時間間隔中，以在最大與最小劑量間波動之一種或多種劑量供給一藥物。此種釋放可以具有一個或多個明顯的波峰或波谷之一劑量釋放曲線表示。然而，兩個或更多個脈衝式釋放可產生重疊、綜合或複合之釋放曲線，其呈現出恆定或在效果上為恆定。脈衝式釋放之需求可包含避免藥物在胃中分解或首渡代謝（first pass metabolism）之要求。脈衝式釋放可經由pH依賴性複粒包覆及/或障壁膜包覆系統完成，接著進行複粒（multiparticulate）混合，以達到所需的釋放曲線。

【0060】 「延遲釋放」一詞係指藥物施用與釋放開端之關係。「延遲」係指藥物之釋放被推遲，且在施用藥物一段時間後（例如延遲時間）才開始或被引發，通常為一段相對較長的時間，例如超過一小時。

【0061】 「立即釋放」一詞係指在施用後一小段時間內，通常在施用後45分鐘內，釋放有效成分之口服醫藥組成物。用於立即釋放藥物傳輸系統之口服配方為藥物傳輸系統的一種慣用類型，其被設計成以不具速率控制特性方式，例如無特殊包覆料或其他技術，分解及釋放其醫藥活性成分。

【0062】 「口溶錠」（ODT）一詞，係指該錠劑具有少於60秒的分解時間，及良好的口感及不超過1%之易碎性。口溶錠可提高病人醫囑順從性，尤其是兒童、老年人及住院病患，或化學治療引起嘔吐的病患。

【0063】 可使用於本發明之口服藥劑型式包含：錠、顆粒、球形顆粒或膠囊中之小粒，或任何其他合適之固體型式。

【0064】 「儲庫配方」可被配製成從施藥位置提供化學式I或化學式II之分子，或其組合物，或其醫藥上可接受之鹽類、衍生物、同分異構物、同素異形體、溶劑化物、水合物、同功異構物、鏡像異構物、互變異構體或混合物之緩慢吸收，且通常使該分子或一活性代謝物之治療水平每次在病患身體內維持數天或數週。或者，「儲庫配方」可為需要慢性用藥之病患提供便利性。其藉由傳送本發明之分子而不需使其曝露在腸胃道內。此外，「儲庫配方」可因其非經常給藥方案及便利性而提供較佳醫囑順從性。「儲庫配方」可提高患者醫囑順從性的其他特點為注射位置之良好局部耐受性及易於施用。

【0065】 然而，劑型會取決於症狀、患者年齡及體重、欲治療或預防之失調的性質及嚴重程度、施用途徑及藥物型式而變化。通常而言，對於一成年人類病患，每日建議之化合物劑型為從0.01到2000 mg，且此劑型可以單次劑量或分次劑量施用。可與至少一載劑材料組合以生產出一單一劑型之有效成分之量，通常為產生治療效果之化合物之量。

【0066】 在被給藥之一給定病患中，以治療功效而言能產生最有效結果之施用藥物時間或組成物之量，取決於一特定化合物之活性、藥物動力學及生物可利用性、該患者的生理狀況(包含年齡、性別、疾病類型、疾病階段、一般生理狀況、對一給定劑型及藥物類型之反應性)、施藥途徑等等。

【0067】 本說明書中，「醫藥上可接受」一詞係指配體、材料、組成物及/或劑型，其在合理醫學判定範圍內，沒有過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題，或併發症而適合用於接觸人類及動物的組織，符合合理之利益/風險比。

【0068】 本說明書中，「醫藥上可接受載劑」一詞係指醫藥上可接受之材料、組成物或載體，例如液體或固體填充物、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包囊材料。每種載劑必須與配方中包含有效成分在內之其他成分相容，且對病患不是有害或傷害的。可作為醫藥上可接受載劑材料之示例包含：(1)糖類，例如乳糖、葡萄糖或蔗糖；(2)澱粉，例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及被取代或未被取代之 β -環糊精；(3)纖維素，或其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉鹽、乙基纖維素或乙酸纖維素；(4)粉末化黃蓍樹膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，例如可可脂或栓劑蠟；(9)油，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油或大豆油；(10)二醇類，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇或聚乙二醇；(12)酯類，例如油酸乙酯或月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，例如氫氧化鎂或氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原水（pyrogen-free water）；(17)等滲透壓鹽水；(18)林葛爾氏溶液；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝液；以及(21)其他用於醫藥配方之無毒相容物質。

【0069】 「醫藥上可接受之鹽類」一詞係指化合物之相對無毒之無機及有機酸加成鹽。這些鹽類可在化合物最後分離及純化期間於原位製備，或經由將在其游離鹼形態之純化化合物與合適之有機酸或無機酸分別反應，然後將所形成之鹽類純化出來而製備。代表性鹽類包含氫溴酸鹽、甲胺苯鹽酸鹽、硫酸鹽、重硫酸鹽、磷酸鹽、亞硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、延胡索酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽、芳機磺酸鹽及氨基酸鹽等

等(參照，舉例而言， Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts” , J. Pharm. Sci. 66: 1-19)。

【0070】 「鹵素」或「鹵族」一詞係指氟、溴、碘或碘。氟為較佳之鹵族。

【0071】 本發明之醫藥組成物，可經由使用本發明所屬技術領域中周知之慣用醫藥賦形劑之慣用程序而獲得。

【0072】 在其他情況中，本發明之化合物可含有一個或多個酸性官能基，且因此能夠與醫藥上可接受之鹼類，例如醫藥上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，或與氨，或與醫藥上可接受之有機一級胺、二級胺或三級胺，形成醫藥上可接受之鹽類。代表性鹼類或鹼土鹽類包含鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽等。用於生成鹼加成鹽之代表性有機胺類包含乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、二次乙基二胺等等(參照，舉例而言， Berge et al.)。

【0073】 在本說明書中，「親合性標籤」一詞係指一配體或官能基，其係擇一連接到本發明之一化合物或一蛋白質激酶結構域 (protein kinase domain)，以使其共軛物可從一溶液中萃取出來。

【0074】 「烷基」一詞係指被取代或未被取代之飽和羥基，其包含直鏈狀烷基及支鍊狀烷基，包含鹵烷基，例如三氟甲基及2,2,2-三氟乙基等。代表性烷基包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、二級丁基、(環己基)甲基、環丙基甲基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等等。

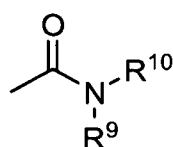
【0075】 「烯基」及「炔基」等詞係指被取代或未被取代之長度相似

的若干不飽和脂肪族基，及可取代作用於前述之烷基，但其分別含有至少一個雙鍵或三鍵。代表性烯基包含乙烯基、丙烯-2-基、巴豆基、異戊烯-2-基、1,3丁二烯-2-基、2,4-戊二烯基及1,4戊二烯-3-基。代表性炔基包含乙炔基、1-及3-丙炔基及3-丁炔基。在某些較佳實施例中，烷基取代基為低級烷基，例如具有從1到6個碳原子者。同樣地，在較佳情況中，烯基及炔基係指低級烯基及炔基，例如具有從2到6個碳原子者。在本說明書中，「炔屬烴」係指一烷基有兩個開放價(而不是單一原子價)，例如 $-(CH_2)_{1-10}-$ 及其被取代的變體。

【0076】 「烷氧基」一詞係指具有一個氧附著其上之一烷基。代表性烷氧基包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、三級丁氧基等。「醚」為一個氧通過共價連接兩個碳氫化合物。因此，使一烷基成為醚之烷基取代基，為一烷氧基或類似於一烷氧基。

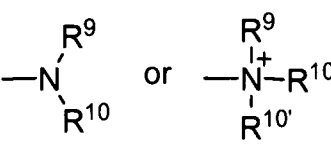
【0077】 「烷氧烷基」一詞係指一烷基被一烷氧基取代，因此形成一醚。

【0078】 「醯胺」及「醯胺基」等詞為本發明所屬技術領域認定為被胺基取代之一羰基且包含可由以下通式表示之一官能基團：



其中 R^9 ， R^{10} 定義如上。醯胺之較佳實施例不包含可能不穩定之醯亞胺。

【0079】 「胺」及「胺基」等詞係指本發明所屬技術領域認定為未被取代及被取代之胺類，及其鹽類，例如可由以下通式表示之官能基團：



其中R⁹、R¹⁰及R^{10'}各自獨立表示一氫、一烷基、一烯基、-(CH₂)_p-R⁸，或R⁹及R¹⁰連同其所附著之N原子一起構成在環狀結構中具有從4至8個原子之一雜環；R⁸表示一芳香基，一環烷基，一環烯基，一雜環基或一多環基；且p為零，或1到8之整數。在較佳實施例中，只有R⁹或R¹⁰當中一者可為羰基，例如R⁹，R¹⁰與氮一起不會形成醯亞胺。在更多較佳實施例中，R⁹及R¹⁰ (及可視需要R^{10'}) 各自獨立表示一氫、烷基、烯基或-(CH₂)_p-R⁸。在某些實施例中，胺基為鹼性，意思是其質子化形式pK_a值大於等於7.00。

【0080】 在本說明書中，「芳烷基」一詞係指一烷基被一芳香基取代，例如-(CH₂)_p-Ar。

【0081】 在本說明書中，「雜芳烷基」一詞係指一烷基被一雜芳基取代，例如-(CH₂)_p-Het。

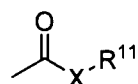
【0082】 在本說明書中，「芳香基」一詞包含5-員、6-員或7-員被取代或未被取代之單環芳香基，其中該環的每個原子為碳。「芳香基」一詞也包含具有兩個或更多個環狀環之多核環系統，其兩個或更多個碳為兩個相鄰的環所共有，該些環當中至少一個為芳香族，舉例而言，另一個環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基或雜環基。芳香基包含苯 (benzene)、萘 (naphthalene)、菲 (phenanthrene)、苯酚 (phenol)、苯胺 (aniline)、蒽 (anthracene) 或菲 (phenanthrene)。

【0083】 在本說明書中，「碳環」及「碳環基」係指非芳香族之一被



取代或未被取代環，其中該環的每個原子為碳。「碳環」及「碳環基」等詞也包含具有兩個或更多個環狀環之多核環系統，其中兩個或更多個碳為兩個相鄰的環所共有，該些環當中至少一個為碳環族，舉例而言，另一個環狀環可以為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基或雜環基。代表性碳環基包含環戊基、環己基、1-環己烯基或3-環己烯-1-基、環庚基。

【0084】 「羰基」一詞為本發明所屬技術領域認定並包含諸如可由以下通式表示之官能基團：



其中X為一化學鍵，或表示一氧或硫，且R^{II}表示一氫、一烷基、一烯基、-(CH₂)_p-R⁸或醫學上可接受之一鹽類。若X為氧，且R^{II}不為氫，則該化學式表示一「酯」。若X為氧，且R^{II}為氫，則該化學式表示一「羧酸」。

【0085】 「雜芳基」一詞包含被取代或未被取代之5-員環至7-員環結構，更佳者為5-員環至6-員環，其環狀結構包含一到四個雜原子。「雜芳基」一詞也包含具有兩個或更多個環狀環之多核環系統，其中兩個或更多個碳為兩個相鄰的環所共有，該些環當中至少一個為雜芳香族，舉例而言，另一個環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳香基、雜芳基及/或雜環基。雜芳基包含，舉例而言，吡咯 (pyrrole)、呋喃 (furan)、硫呋喃 (thiophene)、咪唑 (imidazole)、異噁唑 (isoxazole)、氧唑 (oxazole)、噻唑 (thiazole)、三氮唑 (triazole)、吡嗪 (pyrazine)、吡啶 (pyridine)、吡[口井] (pyrazine)、嗒[口井] (pyridazine) 或嘧啶 (pyrimidine) 等等。

【0086】 在本說明書中，「雜原子」一詞係指碳或氫以外任何元素之

原子。較佳的雜原子為氮、氧或硫。

【0087】 「雜環基」或「雜環官能基」等詞係指被取代或未被取代之非芳族3-員環到10-員環結構，更佳者為3-員環到7-員環，其環狀結構包含一到四個雜原子。「雜環基」或「雜環官能基」等詞也包含具有兩個或更多個環狀環之多核環系統，其中兩個或更多個碳為兩個相鄰的環所共有，該些環當中至少一個為雜芳香族，舉例而言，另一個環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。雜環基包含，舉例而言，四氫呋喃（tetrahydrofuran）、四氫吡喃（tetrahydropyran）、六氫吡啶（piperidine）、二次乙基二胺（piperazine）、咯啉（pyrrolidine）、嗎福林（morpholine）、內酯（lactones）或內醯胺（lactams）。

【0088】 在本說明書中，「烴」一詞係指一官能基，其通過不具有=O或=S取代基之一碳原子結合，且通常具有至少一個碳-氫鍵，及一個主要碳主鏈，但可視需要包含雜原子。因此，諸如甲基、乙氧乙基、2-吡啶基及三氟甲基之官能基，被認為是用於此應用目的之烴基，但諸如乙醯(其在連接的碳上具有一=O取代基)及乙氧基(其通過氧連接，而非碳)之取代基則不是。烴基官能基包含但不限於芳基、雜芳基、碳環、雜環、烷基、烯基、炔基或其組合物。

【0089】 「多環基」或「多環」等詞係指兩個或更多個環(舉例而言，環烷基、環烯基，環炔基、芳香基、雜芳基及/或雜環基)，其中兩個或更多個碳為兩個相鄰的環所共有，舉例而言，該些環為「稠環（fused rings）」。

多環的每一個環可為被取代或未被取代。

【0090】 在本說明書中，「化學探針」一詞係指本發明之一化合物，

其被一可偵測標記或一親合性標籤當中一者標定，且其能夠共價或非共價結合至蛋白質激酶結構域。舉例而言，當該化學探針為非共價結合時，其可被受試化合物取代。舉例而言，當該化學探針為共價結合時，其可被用於形成可被定量並被受試化合物抑制之交連加合物。

【0091】 「被取代」一詞，係指官能基在主鏈的一個或多個原子上具有替換一個氫之取代基。「取代作用」或「以…取代」可被理解成其包含隱藏條件為這樣的取代作用是依照被取代原子與取代基之許可之化合價，且該取代作用產生一穩定化合物，舉例而言，前述穩定化合物不會自發進行諸如重排、環化、脫去反應等等變化。在本說明書中，「被取代」一詞被認為包含有機化合物之所有許可的取代基。在一廣泛面向中，該些許可的取代基包含無環及環狀的、支鏈及無支鏈的、碳環及雜環的、芳香族及非芳香族的取代基。對於適當的有機化合物而言，許可的取代基可以是一個或多個，相同或不同的。為了本發明之目的，雜原子，例如氮，可具有氫取代基及/或本說明書所述有機化合物之任何許可的取代基，且其符合該些雜原子的化合價。取代基可包含，舉例而言，鹵族、羥基、羰基(例如羧基、烷氧羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(例如硫酯、硫乙酸酯、硫甲酸酯)，烷氧基、磷氧基、磷酸根、磷酸酯、亞磷酸酯、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、三氮基、硫氨基、烷硫基、硫酸鹽、磺酸鹽、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基或芳香族或雜芳族官能基。熟習本發明所屬技術領域者將可理解，如果適當的話，烴鏈上被取代之該些官能基，其本身也可以被取代。

【0092】 本發明之化合物也包含存在於中間物或最終化合物之原子

的所有同位素。同位素包含具有相同原子數但不同質量數之原子。舉例而言，氫的同位素包含氕及氘。

治療用途及應用

【0093】 本發明之化合物為蛋白質激酶活性之抑制劑。

【0094】 本發明之一面向提供一種抑制細胞中蛋白質激酶活性之方法，該方法包含向前述細胞施用本說明書定義之化學式I或化學式II之化合物，或其組合物，或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物。

【0095】 在又一面向中，本發明提供一種活體外或活體內抑制蛋白質激酶之方法，該方法包含將本說明書定義之一化合物或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物，以一有效之量接觸一細胞。

【0096】 本發明之又一面向提供一種抑制人類或動物受試者體內蛋白質激酶活性之方法，該方法包含向前述受試者施用有效份量之本說明書定義之化學式I或化學式II之化合物或其組合物，或其醫藥上可接受之一鹽類或溶劑化物。

【0097】 在一實施例中，蛋白質激酶係選自以下群組：Tec、Src、Abl、Jak、Csk、Fak、Syk、Fer、Ack激酶或受體蛋白質激酶。較佳情況為，蛋白質激酶係來自Tec或Src激酶家族。在一特定實施例中，蛋白質激酶為布魯頓氏酪胺酸激酶（Btk）。

【0098】 本發明之化合物適於治療與前述蛋白質激酶目標物其中之一者或多者有關之疾病或狀況。

【0099】 在一實施例中，該些化合物適於抑制由前述蛋白質激酶目標物其中之一所媒介之一增生性失調。

【0100】 在其他實施例中，該些化合物適於抑制由Tec激酶目標物媒介之一增生性失調。

【0101】 在其他實施例中，該些化合物適於抑制由Src激酶目標物媒介之一增生性失調。

【0102】 在本說明書中，「增生性失調」一詞廣義上包含需要控制有害細胞增生之失調，舉例而言，與不受控制的細胞增生相關的癌症及其他失調，例如皮膚失調像是牛皮癬、某些病毒性失調、某些心血管疾病，例如血管再狹窄或心肌病變；某些中樞神經系統失調；自體免疫性失調，例如絲球體性腎炎或類風溼性關節炎；賀爾蒙相關疾病、代謝失調、中風、禿髮、肺氣腫、發炎性疾病或感染性疾病例如黴菌疾病，或寄生蟲疾病例如瘧疾。在這些失調中，本發明之化合物可誘發細胞凋亡，或視需求在需要的細胞中維持靜止。

【0103】 在本說明書中，「蛋白質激酶媒介之疾病」一詞用於蛋白質激酶媒介事件所引發之不正常細胞反應。此外，不同蛋白質激酶的異常活化或過量表現，與特徵為良性及惡性增生之多種疾病及失調之機制有關。這些疾病包含，但不限於，過敏、氣喘、阿滋海默症、自體免疫性疾病、骨病、癌症、心血管疾病、發炎性疾病、賀爾蒙相關疾病、代謝疾病、神經系統疾病及神經變性疾病。因此，激酶家族之抑制劑可望適於癌症、血管疾病、自體免疫性疾病及發炎狀況之治療，前述疾病或狀況包含但不限於：固態腫瘤、惡性血液疾病、血栓、關節炎、移植物抗宿主病、紅斑性狼瘡、牛皮癬、結腸炎、迴腸炎、多發性硬化症、眼色素層炎、冠狀動脈血管病變、全身性硬化症、動脈粥狀硬化、氣喘、移植排斥、過敏及皮膚

炎。

【0104】 在一實施例中，化學式I或化學式II之化合物、其組合物，或其醫藥上可接受之鹽類、溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，係藉由抑制涉及細胞增生、細胞存活、病毒複製、心血管失調、神經退化、自體免疫、代謝失調、中風、禿髮、發炎性疾病或傳染疾病之宿主細胞激酶當中一者或多者而作用。

【0105】 在一實施例中，增生性失調為一癌症。該癌症可選自於由以下組成之群組：慢性淋巴細胞白血病（CLL）、淋巴瘤、白血病、乳癌、肺癌、前列腺癌、結腸癌、黑色素瘤、胰臟癌、卵巢癌、鱗狀細胞癌、腦或頸部惡性腫瘤、子宮內膜癌或食道癌。

【0106】 在本發明之另一實施例中，感染性疾病包含在人類或動物中經由原蟲感染（protozoal infestations）造成的疾病。此類家畜及人類的病原原蟲（*Protozoas*）常為頂複合器門（*Apicomplexa*）或肉質鞭毛蟲門（*Sarcomastigophor*）之細胞內活寄生蟲，尤其是錐蟲屬（*Trypanosoma*）、瘧原蟲（*Plasmodia*）、利什曼原蟲屬（*Leishmania*）、巴貝焦蟲屬（*Babesia*）或泰勒原蟲屬（*Theileria*）、隱孢子蟲屬（*Cryptosporidia*）、肉孢子蟲科（*Sacrocytida*）、阿米巴原蟲（*Amoebia*）、球蟲目（*Coccidia*）或毛滴蟲目（*Trichomonadia*）。本發明之化合物特別適合治療惡性瘧原蟲（*Plasmodium falciparum*）所造成之熱帶性瘧疾（*Malaria tropica*）、間日瘧原蟲（*Plasmodium vivax*）或卵形瘧原蟲（*Plasmodium ovale*）所造成之間日瘧（*Malaria tertiana*），或三日瘧原蟲（*Plasmodium malariae*）所造成四日性瘧疾（*Malaria*

quartana)。這些化合物也適於治療弓漿蟲 (*Toxoplasma gondii*) 所造成之弓形蟲感染症 (Toxoplasmosis)，如貝氏等孢子球蟲 (*Isospora belli*) 所造成之球蟲症 (Coccidiosis)、肉孢子蟲 (*Sarcocystis suihominis*) 所造成之腸肌肉孢子蟲症 (intestinal Sarcosporidiosis)、溶組織內阿米巴 (*Entamoeba histolytica*) 所造成之痢疾 (dysentery)、隱鞭孢子蟲 (*Cryptosporidium parvum*) 所造成之隱孢子蟲病 (Cryptosporidiosis)、庫氏錐蟲 (*Trypanosoma cruzi*) 所造成之南美錐蟲病 (Chagas disease)、羅德西亞布氏錐蟲 (*Trypanosoma brucei rhodesiense*) 或岡比亞錐蟲 (*Trypanosoma gambiense*) 所造成之睡眠病、皮膚或內臟及其他形式之利什曼原蟲症 (Leishmaniosis)。本發明也適用於家畜病原原蟲感染動物之治療，如病原體水泰勒原蟲 (*Theileria parva*) 所造成之牛東海岸熱 (bovine East coast fever)、病原體剛果錐蟲 (*Trypanosoma congolense*) 或活潑錐蟲 (*Trypanosoma vivax*)、布魯氏錐蟲 (*Trypanosoma brucei*) 在非洲造成之那加那錐蟲病 (Nagana cattle disease)、依凡氏布魯氏錐蟲 (*Trypanosoma brucei evansi*) 造成之蘇拉病 (Surra)、病原體雙芽巴貝斯原蟲 (*Babesia bigemina*) 在牛及水牛中造成之德州牛焦蟲病 (Texas fever)、病原體牛焦蟲 (*Babesia bovis*) 造成之歐洲牛焦蟲病 (Babesiosis)，在狗、貓或綿羊中造成之焦蟲病；病原體綿羊犬肉孢子蟲 (*Sarcocystis ovicanis*) 或綿羊貓肉孢子蟲 (*Sarcocystis ovifelis*) 在綿羊、牛或豬中造成之肉孢子蟲病 (Sarcocystiosis)；病原體隱孢子蟲 (*Cryptosporidia*) 在牛及鳥中造成之隱孢子蟲病 (Cryptosporidiosis)；病原體艾美球蟲種 (*Eimeria species*) 或聯同形球蟲種 (*Isospora species*) 造成之兔子、牛、綿羊、山羊、豬以及鳥類，尤其是雞及火雞中的球蟲病 (Coccidiosis)。本

發明之化合物特別利於球蟲病或瘧疾感染治療使用，或用於製備治療這些疾病之藥物或飼料。這些治療可為預防性質或醫療性質。在瘧疾的治療中，前文所定義之蛋白質激酶抑制劑，可與其他抗瘧疾劑併用。本發明之化合物可進一步用於治療病毒感染或肺胞囊蟲（*Pneumocystis carinii*）造成的其他感染。這些化合物可單獨使用或與一種或多種藥劑併用，以達到有效率之治療。

【0107】 Tec激酶為非受體酪胺酸激酶之一家族，其主要，但非專屬，表現在造血起源細胞中。Tec 家族包含：Tec、布魯頓氏酪胺酸激酶（Btk）、可誘導的T細胞激酶（Itk）、靜息淋巴細胞激酶（Rlk/Txk）及表現於骨髓之激酶（Bmx/Etk）。

【0108】 Btk由Src家族激酶活化，並將PLC gamma磷酸化，導致對B細胞功能及存活的影响。此外，Btk在回應巨噬細胞、肥大細胞及嗜中性白血球之免疫複合體辨識之訊息傳遞中亦很重要。抑制Btk對淋巴瘤細胞的存活也很重要(Herman SEM., Blood, 2011, 117:6287-6289)，意味著Btk的抑制對淋巴瘤的治療可能有幫助。Bmx是Tec家族另一成員，其可望適用於治療癌症、心血管疾病及炎症在內許多疾病。這些化合物在治療中可單獨使用或與一種或多種藥劑併用。

【0109】 在本發明之又一面向中，化學式I或化學式II之化合物，其組合物，或其醫藥上可接受之鹽類、溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，係作為細胞激酶之抑制劑，作為抗發炎、抗癌或抗血栓藥劑。

【0110】 這些化合物可單獨使用，或與治療癌症、發炎性或感染性疾

病或血栓之一種或多種藥劑併用。

【0111】 更具體而言，本發明之化合物也可以與至少一種化學治療藥劑合併使用，尤其是用於有效治療癌症、腫瘤或其他增生性疾病或失調。

【0112】 化學式I或化學式II之化合物，其組合物，或其醫藥上可接受之鹽類、溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，可與以下所列者併用，但不限於以下所列者：

1. 抗增生性藥劑，其選自於：艾黴素、地塞松、長春花新鹼、環磷醯胺、氟尿嘧啶、癌康定)紫杉醇、干擾素或鉑衍生物；抗發炎藥劑，其包含皮質類固醇、TNF 阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷酸醯胺或柳氮磺胺吡啶；
2. 異戊二烯基蛋白質轉移酶抑制劑；
3. 血管生成抑制劑，其包含索拉菲尼、紓癌特、帕唑帕尼或癌伏妥；
4. 免疫調節或免疫抑制劑，其選自以下群組，該群組包含：環孢素、他克莫司、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤或柳氮磺胺吡啶；
5. PPAR- γ 促效劑，例如胰島素增敏劑；
6. PPAR- δ 促效劑；
7. 內在多重抗藥性抑制劑；
8. 貧血症治療藥劑，其包含紅血球生成、促進劑、維生素或鐵質補充劑；

9. 止吐劑，其包含 5-HT₃ 受體拮抗劑、多巴胺拮抗劑、NK₁ 受體拮抗劑、H₁ 組織胺受體拮抗劑、大麻鹼、苯二氮平類藥物、抗副交感神經藥劑或類固醇；
10. 嗜中性白血球減少症之治療藥劑；
11. 免疫增強藥劑；
12. 蛋白酶體抑制劑；
13. HDAC 抑制劑；
14. 蛋白酶體中類胰蛋白酶活性之抑制劑；
15. E3 連接酶抑制劑；
16. 免疫系統調節子，其包含甲型干擾素、卡介苗（BCG）或游離輻射（UVB），其可促使細胞介素、白細胞介素及 TNF 之釋放，或促使諸如 TRAIL 之死亡受體配體釋放；
17. 死亡受體 TRAIL 的調節子或 TRAIL 促效劑，其包含人源化抗體 HGS-ETR1 或 HGS-ETR2，與放射治療併用或依序使用；
18. 腦神經營養因子，其包含乙醯膽鹼酯酶抑制劑、單胺氧化酶抑制劑、干擾素、抗痙攣劑、離子通道阻斷劑或利魯唑；
19. 抗帕金森氏病藥劑，其包含：抗副交感神經的藥劑，多巴胺的藥劑包含多巴胺前驅物、單胺氧化酶 B 抑制劑、鄰苯二酚-O-甲基轉移酶抑制劑、多巴胺受體促效劑；
20. 治療心血管疾病之藥劑，其包含：beta-阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣離子通道阻斷劑或史他汀類藥物；
21. 治療肝臟疾病的藥物，其包含：皮質類固醇、鎔膽胺或干擾素；

22. 抗病毒藥劑，其包含：核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、整合酵素抑制劑、融合抑制劑、趨化素受體拮抗劑、聚合酶抑制劑、病毒蛋白質合成抑制劑、病毒蛋白質修飾抑制劑、神經胺酸酶抑制劑及融合或進入抑制劑；
23. 治療血液失調藥劑，其包含：皮質類固醇、抗白血病藥劑或生長因子；
24. 治療免疫不全失調的藥劑，其包含：gamma 球蛋白、阿達莫單抗、依那西普或英夫利昔單抗；或
25. HMG-CoA還原酶抑制劑，其包含托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀或匹伐他汀。

【0113】 如本說明書中所定義，對抗在本發明範圍內之激酶媒介增生性失調之功效，可藉由在活體外抑制一純化激酶之能力，或抑制細胞增生之能力，或在活體外細胞試驗，例如Btk激酶抑制試驗及脾臟細胞增生試驗，中存活之能力而證明。這些試驗將在以下示例中詳述。

【0114】 本發明包含經皮膚、直腸、非口服或口服方式，向人類或動物受試者施予化學式I或化學式II之化合物（或其組合物）。其劑量單位可包含任何適當份量，例如從大約10 mg到大約5000 mg，之化學式I或化學式II之化合物，其組合物（或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物，或其組合物）。較佳者為，每一人類個別狀況之口服施用劑量單位可包含從50mg到500mg。

【0115】 本發明化合物之施用可為一日1到4次。向接受這些組成物之患者施用本發明化合物之劑量，一劑可介於每日每公斤體重0.01~100 mg之間。該劑量可以在大幅度範圍內變化，以適合每一個案之個體狀況。用於上述用途之適當劑量將取決於施用方式、所治療的特定狀況及所需之效

果而改變。較佳使用劑量為每日每公斤體重1到50 mg。

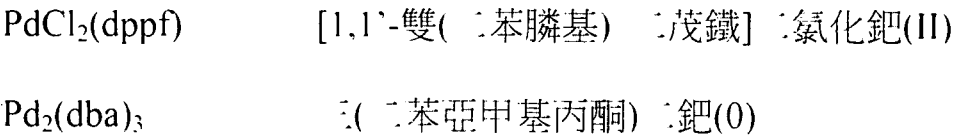
【0116】 在本發明之一實施例中，用於如人類等較大哺乳動物之適當劑量率，大致為每日大約10 mg 到3 g，以口服方式一次或分次（例如一日2到4次）施用，或以持續釋放形式施用。就局部輸送而言，視皮膚滲透性、疾病種類及嚴重程度，及取決於配方類型及施藥頻率，藥物內活性化合物的不同濃度經由局部用藥便足以引起治療效果。較佳者為，在依照本發明之一藥物中，一活性化合物或其醫藥上可接受之鹽類、溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物之濃度為介於1 $\mu\text{mol/L}$ 與100 mmol/L之範圍內。

特定縮寫

MS	質譜分析法
ml	毫升
μl	微升
mmol	毫莫耳
THF	四氫呋喃
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
MeOH	甲醇
HCl	氯化氫
NaH	氫化鈉(60%在礦物油中)
CuI	碘化亞銅
Cs_2CO_3	碳酸銫



K ₂ CO ₃	碳酸鉀
DIPEA	N,N-二異丙基乙基胺
TEA	三乙胺
MgSO ₄	硫酸鎂
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NH ₄ OH	氫氧化銨
iPrOH	異丙醇
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
NIS	N-碘代丁二醯亞胺
BBr ₃	三溴化硼
PPTS	對甲苯磺酸吡啶鹽
NaBH ₄	硼氫化鈉
NaBH(OAc) ₃	三乙醯氧基硼氫化鈉
NaOH	氫氧化鈉
Ac ₂ O	乙酸酐
TFA	三氟乙酸
DIBALH	二異丁基氫化鋁
DME	乙二醇二甲醚
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
CaCl ₂	氯化鈣
(Cy) ₃ P	三環己基膦
PPh ₃	三苯基膦



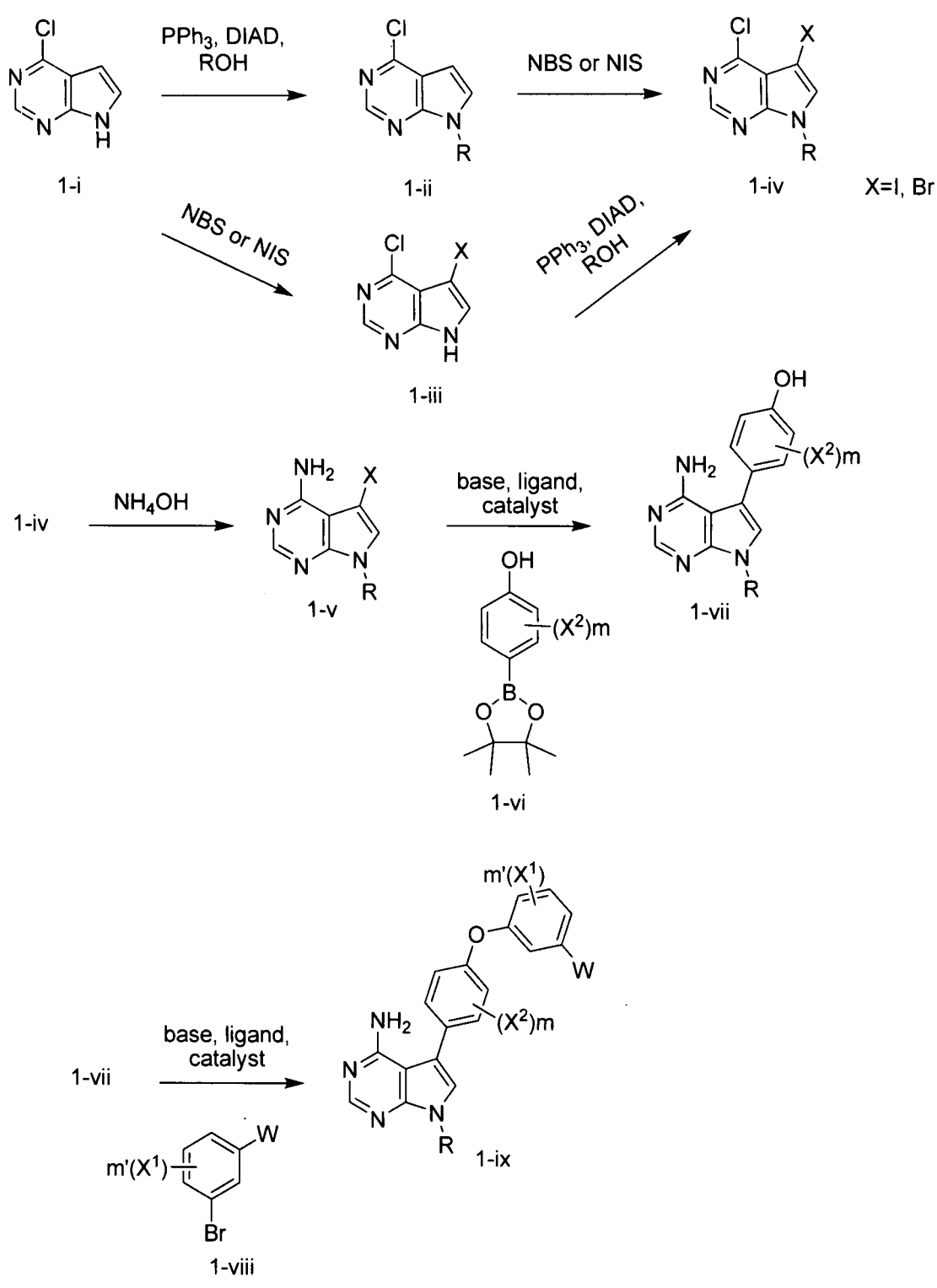
一般合成方法

【0117】 應了解的是，在下述合成方法之說明及用於製備起始材料所述之合成方法中，所有提出的反應條件，包含溶劑的選擇、反應氣氛、反應溫度、試驗的持續時間及後處理程序，皆可由熟習本發明所屬技術領域者選定。

【0118】 本發明之進一步實施例提供可用於製備本發明所述化合物之一般合成方法。

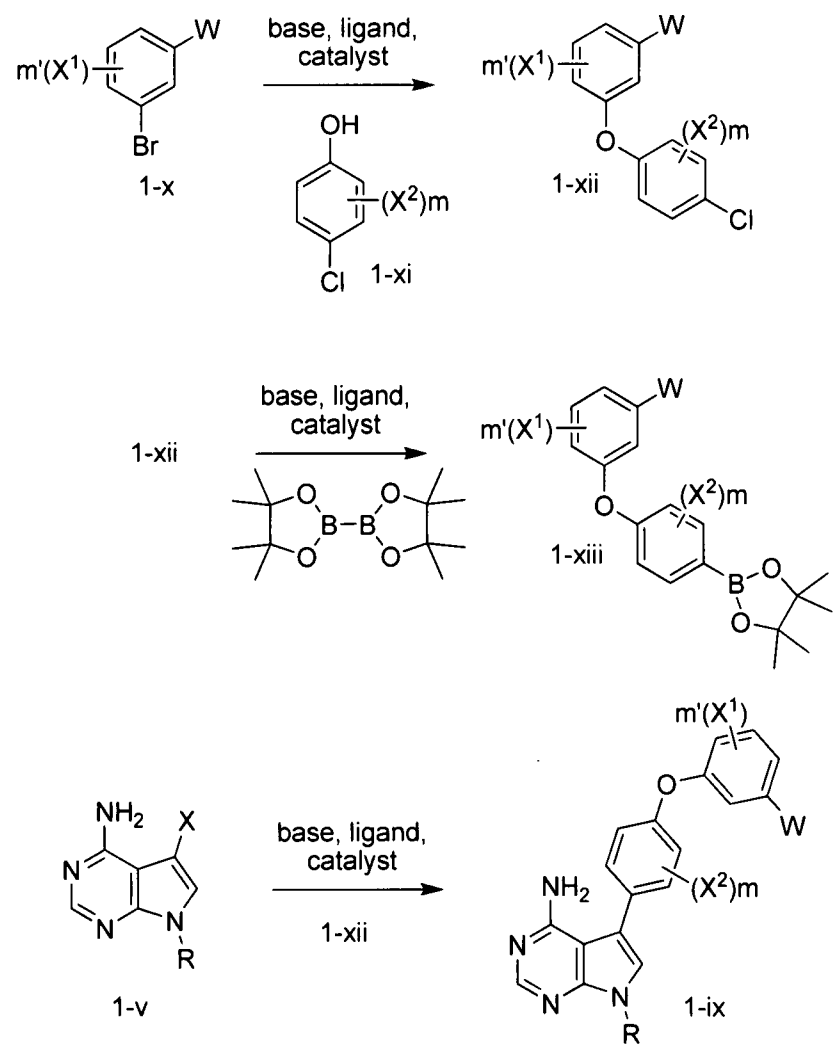
一般合成方法A：





流程圖1a

一般合成方法B：

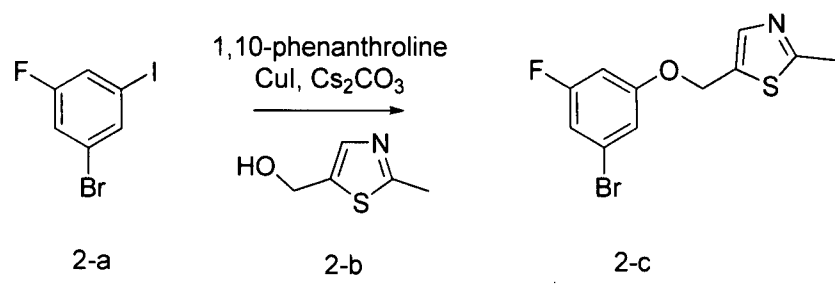


流程圖1b

示例

【0119】 以下合成方法為製備本發明化合物之代表性化學方法,而非限定性之化學方法。

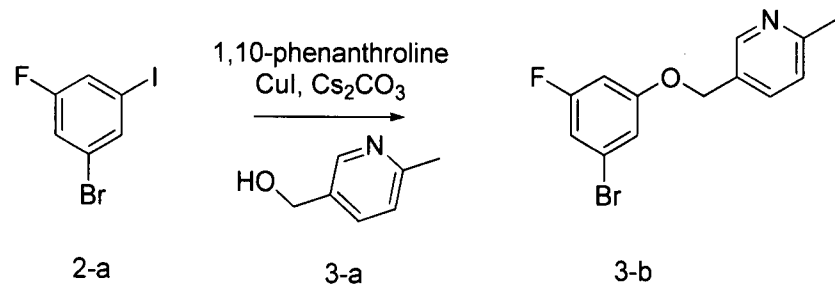
中間物2-c之合成：



流程圖2

【0120】 在 含 有 1- 溴 -3- 氟 -5- 碘 苯 2-a (1-bromo-3-fluoro-5-iodobenzene, 7.5 g, 25.0 mmol) 之 1,4- 二 氧 陸 圓 (1,4-dioxane, 12.5 ml) 溶 液 中 ， 加 入 (2- 甲 基 噻 唑 -5- 基) 甲 醇 2-b ((2-methylthiazol-5-yl)methanol, 3.5 g, 27.5 mmol) 、 1,10- 啡 啉 (1,10-phenanthroline , 901 mg, 5.0 mmol) 、 CuI (476 mg, 2.50 mmol) 及 Cs₂CO₃ (11.40 g, 35.0 mmol) 。 該 反 應 在 110°C 溫 度 下 予 以 攪 拌 2 天 ， 接 著 冷 卻 至 室 溫 ， 以 乙 酸 乙 酯 稀 釋 ， 並 用 矽 藻 土 (celite) 過 濾 。 將 一 飽 和 氨 化 鉍 水 溶 液 加 入 該 濾 過 液 後 ， 有 機 層 被 分 離 出 來 ， 接 著 以 乙 酸 乙 酯 將 水 相 萃 取 兩 次 。 將 所 化 合 之 有 機 萃 取 物 以 鹽 水 沖 洗 ， 以 MgSO₄ 乾 燥 ， 過 濾 ， 並 在 減 壓 下 濃 縮 。 經 由 矽 膠 柱 層 析 純 化 後 ， 獲 得 一 米 黃 色 油 之 中 間 物 2-c ， 其 在 靜 置 後 會 固 化 。

中 間 物 3-b 之 合 成 :

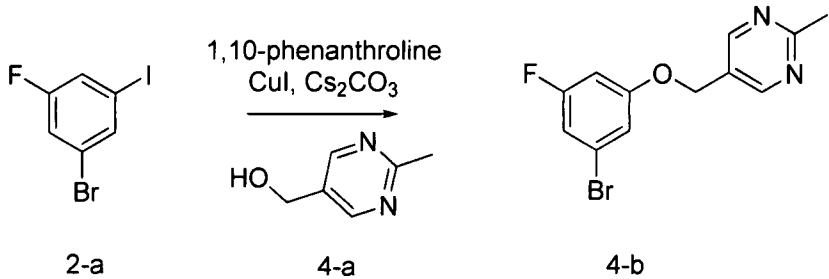


流程圖3

【0121】 在 含 有 1- 溴 -3- 氟 -5- 碘 苯 2-a (5.0 g, 16.62 mmol) 之 甲 苯 溶 液

(toluene, 8.3 ml)中，加入(6-甲基吡啶-3-基)甲醇 3-a((6-methylpyridin-3-yl) methanol, 2.25 g, 18.28 mmol)、1,10-啡啉(599 mg, 3.32 mmol)、CuI(316 mg, 1.66 mmol) 及Cs₂CO₃(7.58 g, 23.26 mmol)。該反應在110°C溫度下予以攪拌2天，接著冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋，並用矽藻土過濾。將一飽和氯化銨水溶液加入該濾過液後，有機層被分離出來，接著以乙酸乙酯將水相萃取兩次。將所化合之有機萃取物以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色固體之中間物3-b。

中間物4-b之合成：

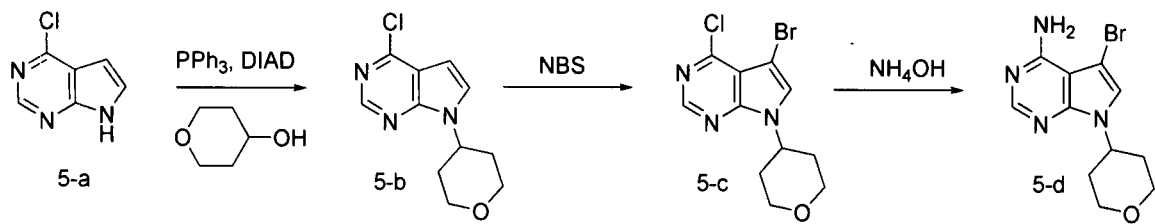


流程圖4

【0122】 在含有1-溴-3-氟-5-碘苯2-a (5.0 g, 16.62 mmol) 之甲苯溶液 (8.3 ml) 中，加入 (2- 甲基 嘧 啶 -5- 基) 甲 醇 4-a ((2-methylpyrimidin-5-yl)methanol, 2.26 g, 18.28 mmol)、1,10-啡啉(599 mg, 3.32 mmol)、CuI (316 mg, 1.66 mmol) 及Cs₂CO₃(7.58 g, 23.26 mmol)。該反應在110°C溫度下予以攪拌2天，接著冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋，並用矽藻土過濾。一飽和的氯化銨水溶液加入該濾過液後，有機層被分離出來，接著以乙酸乙酯將水相萃取兩次。將所化合之有機萃取物以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。經由矽膠柱層析純化後，獲

得一米黃色固體之中間物4-b。

中間物5-d之合成：



流程圖5

步驟1：中間物5-b

【0123】 在含有 4- 氯 -7H- 吡 咯 並 [2,3-d] 嘧 啶 5-a (4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, 3.0 g, 19.54 mmol) 及四氫-2H-吡喃-4-醇 (tetrahydro-2H-pyran-4-ol, 2.99 g, 29.3 mmol) 之 THF(150 mL) 溶液中，依序加入 PPh₃ (6.7 g, 25.4 mmol) 及 DIAD (4.9 ml, 25.4 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌一整夜。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色膠之中間物 5-b。

步驟2：中間物5-c

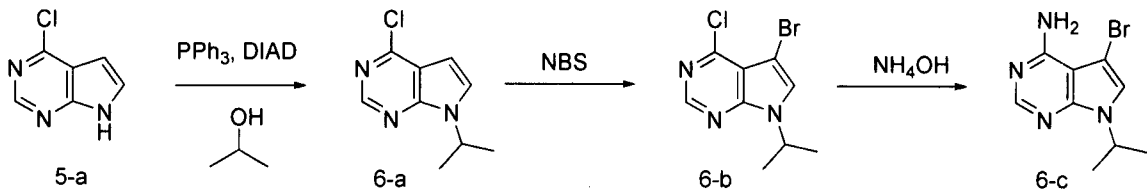
【0124】 在含有中間物 5-b (2.5 g, 10.5 mmol) 且冷卻至 0°C 之 DMF (26.3 ml) 溶液中，緩慢加入包含 0.7N NBS 之 DMF (16.5 ml, 11.5 mmol) 溶液。將該反應混合物在 0°C 溫度下攪拌 15 分鐘。加入水 (70 mL) 後；一沉澱物形成後，將其以過濾法收集，以提供米黃色固體之中間物 5-c。

步驟3：中間物5-d

【0125】 在含有中間物 5-c (2.6 g, 8.2 mmol) 之 iPrOH (41.4 ml) 溶液中，加入氫氧化銨 (56.0 ml)。將該反應混合物在 90 °C 溫度下攪拌 36 小時，然後冷卻至室溫。揮發物在減壓下被去除。將殘餘物在水中研磨；一沉澱

物形成後，將其以過濾法收集，以提供米黃色固體之中間物5-d。

中間物6-c之合成：



流程圖6

步驟1：中間物6-a

【0126】 在含有4-氯-7H-吡咯並[2,3-d] 嘧啶5-a (3.0 g, 19.54 mmol) 及2-丙醇 (1.5 g, 26.0 mmol) 之THF(100 mL)溶液中，依序加入PPh₃ (4.4 g, 16.9 mmol)及DIAD (3.3 ml, 16.9 mmol)，然後將該溶液在室溫下攪拌一整夜。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色膠之中間物6-a。

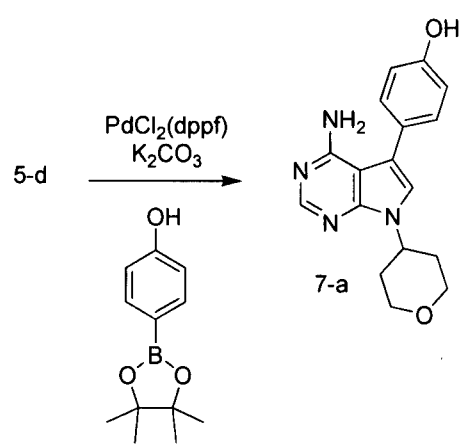
步驟2：中間物6-b

【0127】 在含有中間物6-a (2.1 g, 10.7 mmol)且冷卻至0°C之DMF (26.8 ml)溶液中，慢慢加入包含0.7N NBS之DMF (16.8 ml, 11.8 mmol)溶液。將該反應混合物在0 °C溫度下攪拌15分鐘。加入水(70 mL)後；一沉澱物形成後，將其以過濾法收集，以提供米黃色固體之中間物6-b。

步驟3：中間物6-c

【0128】 在含有中間物6-b (2.6 g, 9.2 mmol)之iPrOH (12.9 ml)溶液中，加入氫氧化銨(18.0 ml)。將該反應混合物在90 °C溫度下攪拌一整夜，然後冷卻至室溫。揮發物在減壓下被去除。將殘餘物在水中研磨；一沉澱物形成後，將其以過濾法收集，以提供米黃色固體之中間物6-c。

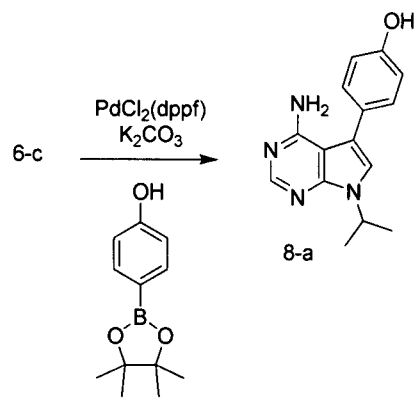
中間物7-a之合成：



流程圖7

【0129】 在含有中間物5-d (2.3 g, 7.7 mmol)之DME (48ml)溶液中，加入 K_2CO_3 (3.3g, 23.9mmol)、水(11.9ml)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-硼烷-2-基)酚 (4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, 1.9g, 8.9 mmol)。將該化合物除氣，並在氮氣中將 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (428mg, 0.6mmol) 加入。將該反應混合物在90°C溫度下攪拌2天，然後冷卻至室溫。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一棕色固體之中間物7-a。

中間物8-a之合成：

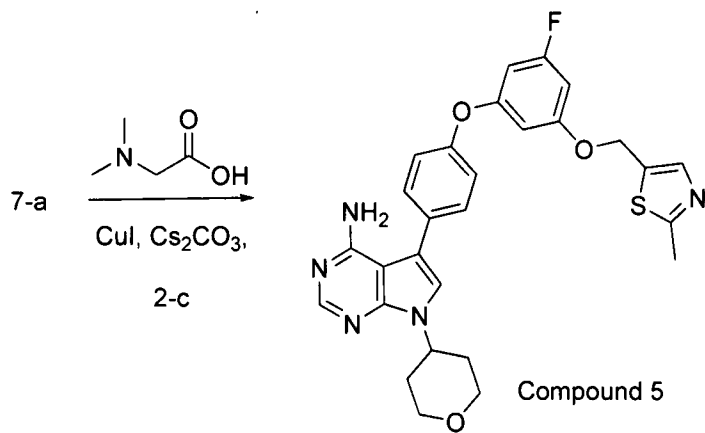


流程圖8

【0130】 在含有中間物6-c (2.4g, 9.4 mmol)之DME (58 ml)溶液中，加入碳酸鉀(4.0g, 29.2mmol)、水(14.5ml)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-硼烷-2-基)酚

酚 (2.4g, 10.8mmol)。將該化合物除氣，並在氮氣中將PdCl₂(dppf) (347mg, 0.5mmol) 加入。將該反應混合物在90°C溫度下攪拌一整夜，然後冷卻至室溫。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一棕色固體之中間物8-a。

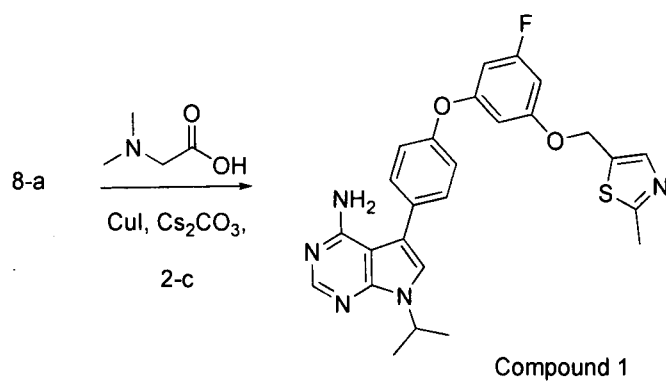
化合物5之合成：



流程圖9

【0131】 將含有中間物7-a (210mg, 0.7mmol)、中間物2-c (245mg, 0.8mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (N,N-dimethylglycine , 209mg, 2.0mmol)、Cs₂CO₃(882mg, 2.7mmol) 及 CuI (129mg, 0.7mmol) 之 1,4- 二氧陸園 (1,4-dioxane , 1.0 ml)溶液於一壓力容器中在110°C溫度下加熱36小時，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色固體之化合物5。MS (m/z) M+H= 532.3

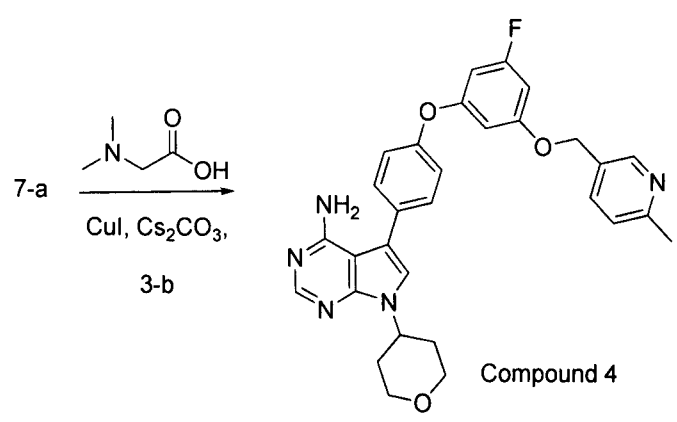
化合物1之合成：



流程圖10

【0132】 將含有中間物8-a (200mg, 0.7 mmol)、中間物2-c (270mg, 0.9 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(115 mg, 1.2 mmol)、Cs₂CO₃ (729 mg, 2.2 mmol)及CuI (71mg, 0.4 mmol)之1,4-二氧陸園 (1.0 ml)溶液於一壓力容器中在110°C溫度下加熱36小時，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色固體之化合物1。MS (m/z) M+H= 490.2

化合物4之合成：

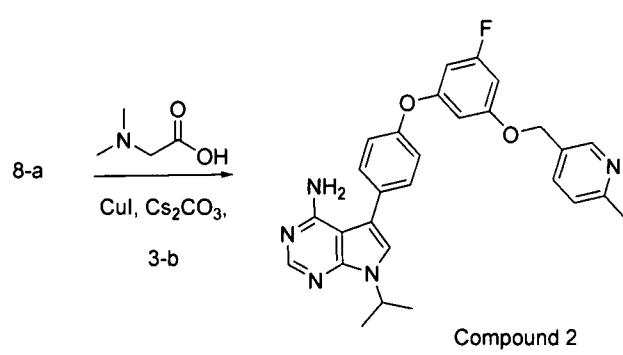


流程圖11

【0133】 將含有中間物7-a (210 mg, 0.7 mmol)、中間物3-b (240 mg, 0.8 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(209 mg, 2.0 mmol)、Cs₂CO₃ (882mg, 2.7 mmol)及CuI (129 mg, 0.7 mmol)之1,4-二氧陸園 (1.0 ml)溶液於一壓力容器

中在110°C溫度下加熱36小時，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色固體之化合物4。MS (m/z) M+H= 526.3

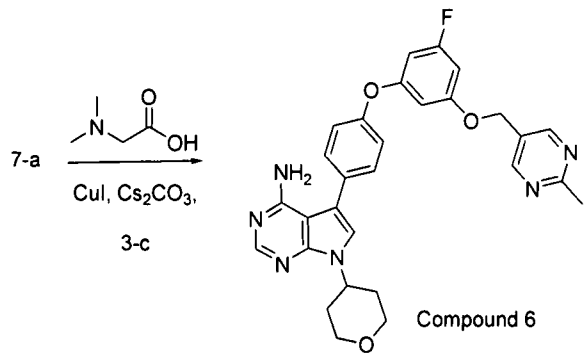
化合物2之合成：



流程圖12

【0134】 將含有中間物8-a (200 mg, 0.7 mmol)、中間物3-b (265 mg, 0.9 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(115mg, 1.2 mmol)、Cs₂CO₃ (729mg, 2.2 mmol)及CuI (71mg, 0.4 mmol)之1,4-二氧陸園 (1.0 ml)溶液於一壓力容器中在110°C溫度下加熱36小時，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色固體之化合物2。MS (m/z) M+H= 484.2

化合物6之合成：



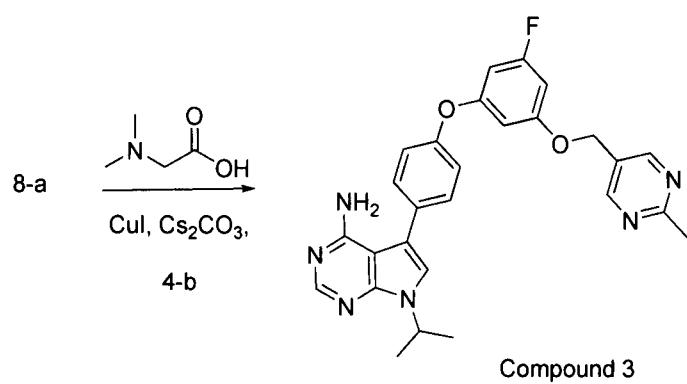
流程圖13

【0135】 將含有中間物7-a (210 mg, 0.7 mmol)、中間物3-c (241mg, 0.8



mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(209 mg, 2.0 mmol)、Cs₂CO₃ (882 mg, 2.7 mmol)及CuI (129 mg, 0.7 mmol)之1,4-二氧陸園 (1.0 ml)溶液於一壓力容器中在110°C溫度下加熱36小時，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色固體之化合物6。MS (m/z) M+H= 527.2

化合物3之合成：

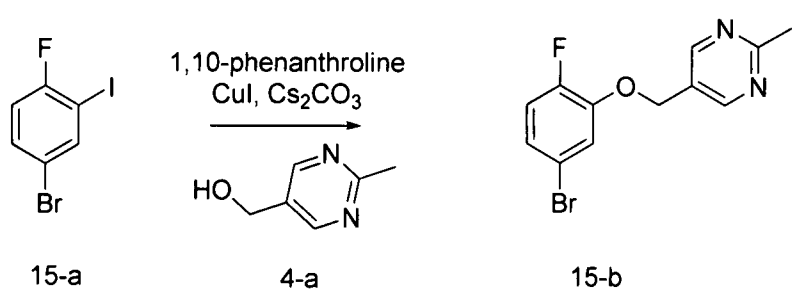


流程圖14

【0136】 將含有中間物8-a (200 mg, 0.7 mmol)、中間物4-b (266 mg, 0.9 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(115mg, 1.2 mmol)、Cs₂CO₃ (729 mg, 2.2 mmol)及CuI (71 mg, 0.4 mmol)之1,4-二氧陸園 (1.0 ml)溶液於一壓力容器中在110°C溫度下加熱36小時，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色固體之化合物3。MS (m/z) M+H= 485.2

【0137】 化合物17係以類似化合物10之方式，從商業上可取得之起始材料開始而獲得。

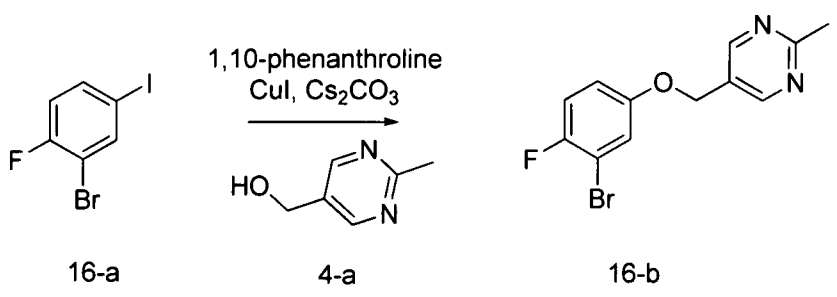
中間物15-b之合成：



流程圖15

【0138】 在 含 有 1- 氟 -3- 溴 -2- 碘 苯 15-a (1-fluoro-3-bromo-2-iodobenzene , 5.0 g, 15.4 mmol) 之 甲 苯 (5.4 ml) 溶 液 中 , 加 入 (2- 甲 基 嘧 啶 -5- 基) 甲 醇 4-a (2-methylpyrimidin-5-yl) methanol , 1.5g, 12.1mmol) 、 1,10- 啡 啉 (1,10-phenanthroline , 396 mg, 2.2 mmol) 、 CuI (209mg, 1.1 mmol) 及 Cs₂CO₃ (5.0 g, 15.4 mmol) 。 將 該 反 應 在 110°C 溫 度 下 攪 拌 2 天 , 然 後 冷 卻 至 室 溫 , 以 乙 酸 乙 酯 稀 釋 , 並 用 矽 藻 土 過 濾 。 將 一 飽 和 氯 化 銨 水 溶 液 加 入 該 濾 過 液 後 , 有 機 層 被 分 離 出 來 , 接 著 以 乙 酸 乙 酯 將 水 相 萃 取 兩 次 。 將 所 化 合 之 有 機 萃 取 物 以 鹽 水 沖 洗 , 以 MgSO₄ 乾 燥 , 過 濾 , 並 在 減 壓 下 濃 縮 。 經 由 矽 膠 柱 層 析 純 化 後 , 獲 得 一 黃 色 油 之 中 間 物 15-b 。

中 間 物 16-b 之 合 成 :

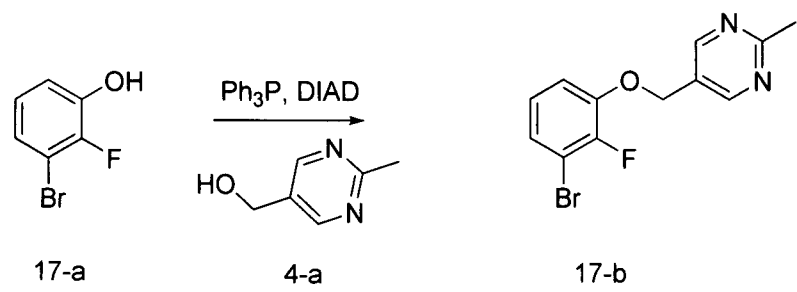


流程圖16

【0139】 在 含 有 2- 溴 -1- 氟 -4- 碘 苯 16-a (2-bromo-1-fluoro-4-iodobenzene , 3.3 g, 11.0 mmol) 之 甲 苯 (5.5 ml) 溶 液 中 , 加 入 (2- 甲 基 嘧 啶 -5- 基) 甲 醇 4-a (1.5g, 12.1mmol) 、 1,10- 啡 啉 (396 mg, 2.2

mmol)、CuI (209mg, 1.1 mmol)及Cs₂CO₃ (5.0 g, 15.4 mmol)。將該反應在110°C溫度下攪拌2天，然後冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋，並用矽藻土過濾。將一飽和氯化銨水溶液加入該濾過液後，有機層被分離出來，接著以乙酸乙酯將水相萃取兩次。將所化之有機萃取物以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。經由矽膠柱層析純化後，獲得一黃色油之中間物16-b。

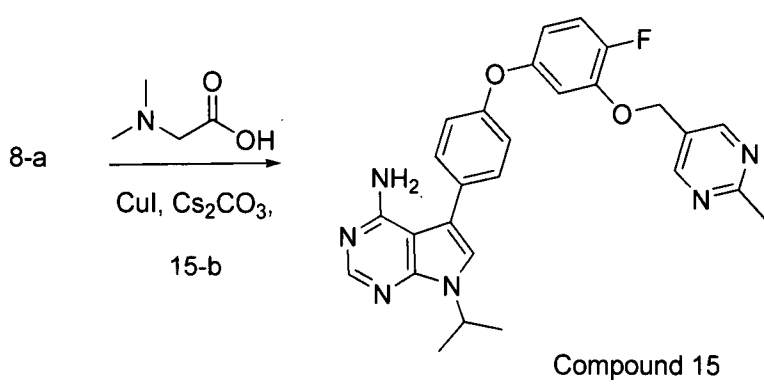
中間物17-b之合成：



流程圖17

【0140】 在含有3-溴-2-氟苯酚17-a (3-bromo-2-fluorophenol, 750mg, 3.9 mmol) 及(2-甲基嘔啖-5-基)甲醇4-a (487mg, 3.9 mmol)之THF (3.9 ml)溶液中，依序加入PPh₃ (1.5 g, 5.9 mmol)及DIAD (1.2 ml, 6.3 mmol)。將該反應在室溫下攪拌一整夜。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色固體之中間物17-b。

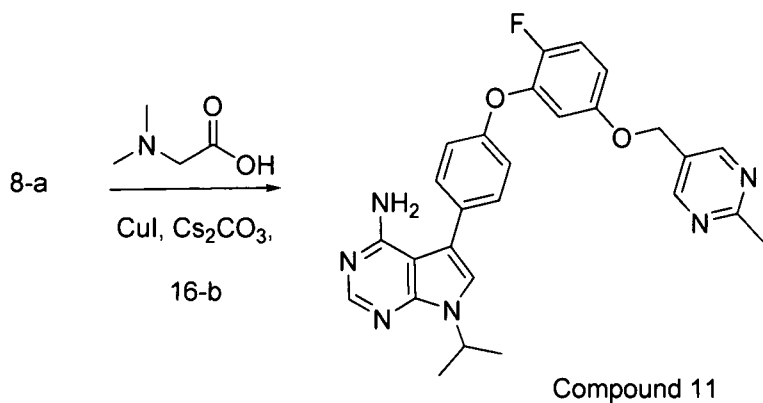
化合物15之合成：



流程圖18

【0141】 將含有中間物8-a (100 mg, 0.4 mmol)、中間物15-b (111mg, 0.4 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(115mg, 1.2 mmol)、Cs₂CO₃ (486 mg, 1.5 mmol)及CuI (71 mg, 0.4 mmol)之1,4-二氧陸園 (1.0 ml)溶液於一壓力容器中在110°C溫度下加熱2天，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色固體之化合物15。MS (m/z) M+H= 485.1

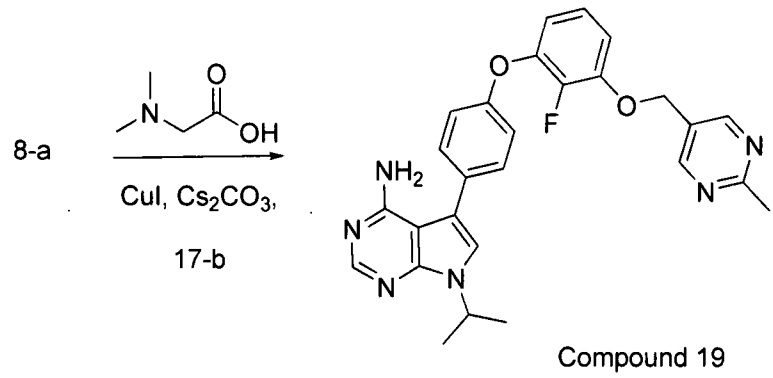
化合物11之合成：



流程圖19

【0142】 將含有中間物8-a (100 mg, 0.4 mmol)、中間物16-b (111mg, 0.4 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(115mg, 1.2 mmol)、Cs₂CO₃ (486 mg, 1.5 mmol)及CuI (71 mg, 0.4 mmol)之1,4-二氧陸園 (1.0 ml)溶液於一壓力容器中在110°C溫度下加熱2天，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色固體之化合物11。MS (m/z) M+H= 485.1

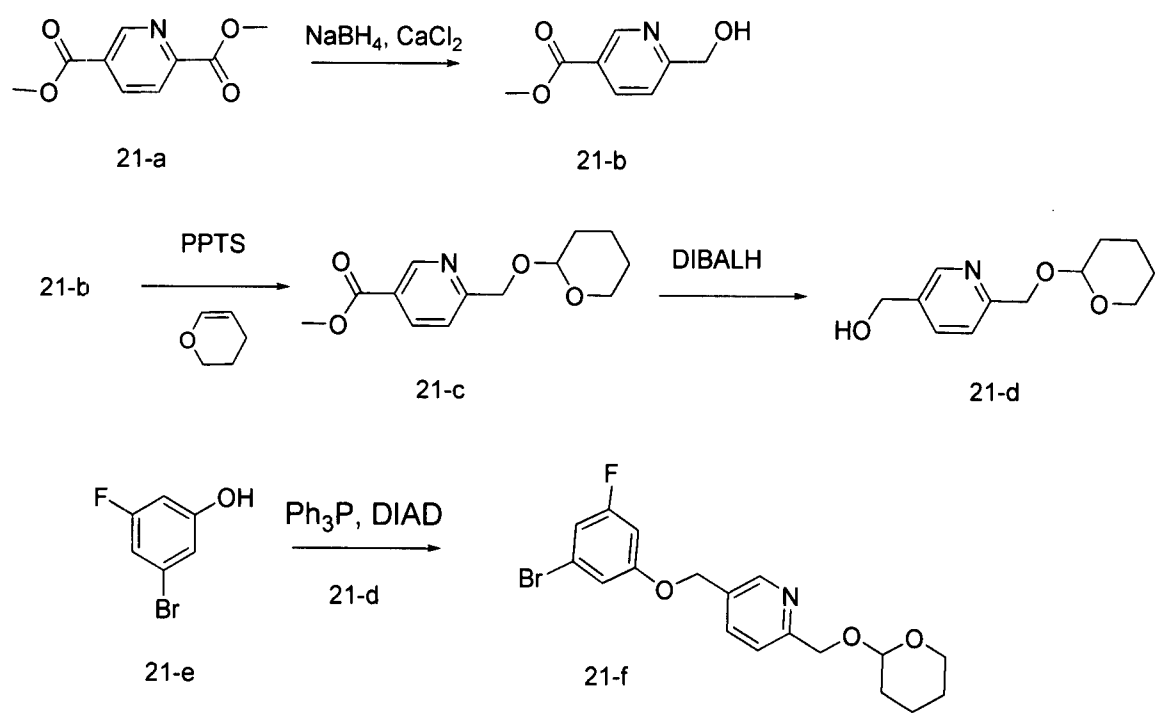
化合物19之合成：



流程圖20

【0143】 將含有中間物8-a (72 mg, 0.3 mmol)、中間物17-b (80 mg, 0.3 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(83 mg, 0.8 mmol)、Cs₂CO₃ (351 mg, 1.1 mmol)及CuI (51 mg, 0.3 mmol)之1,4-二氧陸圓 (0.6 ml)溶液於一壓力容器中在110°C溫度下加熱2天，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色固體之化合物19。MS (m/z) M+H= 485.1

中間物21-f之合成：



流程圖21

步驟1：中間物21-b

【0144】 在含有二甲基吡啶-2,5-二羧酸酯21-a (dimethyl pyridine-2,5-dicarboxylate, 13.0 g, 66.6 mmol) 之THF (110 mL)與乙醇 (110 mL)混合之溶液中，加入CaCl₂ (29.6 g, 266 mmol)。將其在室溫下攪拌30分鐘後，該反應被冷卻至0°C，然後逐份加入NaBH₄ (3.78 g, 100 mmol)。添加完成後，將該反應在室溫下攪拌一整夜。將一飽和氯化銨水溶液及二氯甲烷加入後，有機層被分離出來，接著以二氯甲烷將水相萃取兩次。將所化合之有機萃取物以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。經由矽膠柱層析純化後，獲得一黃色固體之中間物21-b。

步驟2：中間物21-c

【0145】 在含有中間物21-b (1.70 g, 10.17 mmol)之二氯甲烷(203 mL)溶液中，加入3,4-二氫-2H-吡喃 (3,4-dihydro-2H-pyran, 4.28 g, 50.8 mmol) 及PPTS (2.56 g, 10.17 mmol)，然後將該反應在室溫下攪拌一整夜。加入水後，有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以獲得白色固體之中間物21-c。

步驟3：中間物21-d

【0146】 在含有中間物21-c (2.56 g, 10.17 mmol)且冷卻至0°C之THF (51 ml)溶液中，逐滴加入包含1.0 M DIBALH之己烷(23.39 ml, 23.39 mmol)溶液，接著將該反應在0°C溫度下攪拌1.5小時，然後在室溫下攪拌一整夜。將水(1.0 ml)慢慢加入後，接著加入15% NaOH (3.5 ml)，然後加入水 (2.3 ml)，然後將該混合物在室溫下攪拌30分鐘。將該反應以矽藻土過濾，且揮

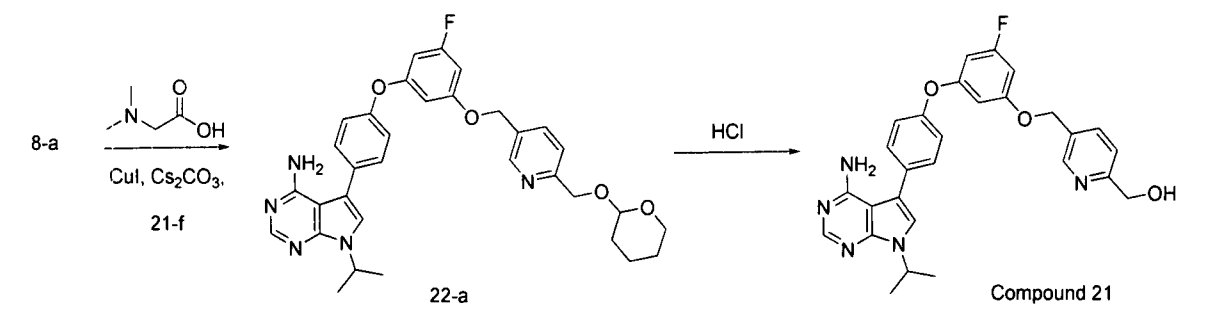


發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一黃色油之中間物21-d。

步驟4：中間物21-f

【0147】 在含有3-溴-5-氟苯酚21-e (3-bromo-5-fluorophenol , 2.5 g, 13.2 mmol) 及中間物21-d (3.2 g, 14.5 mmol)之THF (13.2 ml)溶液中，於室溫下依序加入PPh3 (5.2 g, 19.7 mmol)及DIAD (4.26 g, 21.1 mmol)，然後將該反應攪拌一整夜。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一黃色油之中間物21-f。

化合物21之合成：



流程圖22

步驟1：中間物22-a

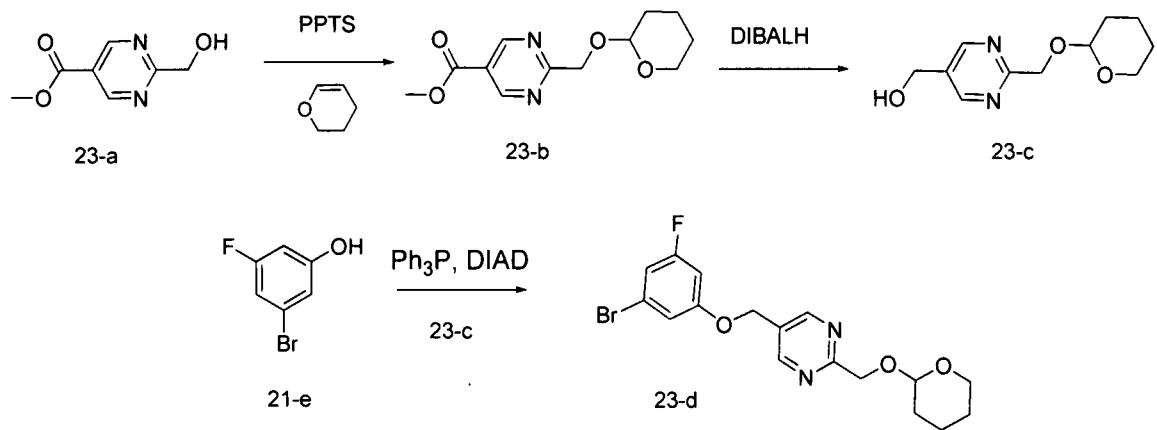
【0148】 將含有中間物8-a (125 mg, 0.5 mmol)、中間物21-f (203 mg, 0.5 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(144 mg, 1.4 mmol)、Cs₂CO₃ (607 mg, 1.9 mmol)及CuI (89 mg, 0.5 mmol)之1,4-二氧陸園 (1.1 ml)溶液於一壓力容器中在110°C溫度下加熱2天，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色油之中間物22-a。

步驟2：化合物21

【0149】 在含有中間物22-a (24 mg, 0.04 mmol)之MeOH (1.6 ml)溶液

中，加入3N HCl (0.9 ml, 2.9 mmol)，並將該反應在室溫下攪拌1小時。揮發物在減壓下被去除。經由逆相色層分析法純化，並以0.1%鹽酸/甲醇梯度沖提，以提供白色固體之化合物21二鹽酸鹽。MS (m/z) M+H= 500.2

中間物23-d之合成：



流程圖23

步驟1：中間物23-b

【0150】 在含有中間物23-a (500 mg, 2.9 mmol)之二氯甲烷(60 mL)溶液中，加入3,4-二氫-2H-吡喃(1.3 g, 14.9 mmol) 及PPTS (747 mg, 2.9 mmol)，然後將該反應在室溫下攪拌一整夜。加入水後，有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以獲得白色固體之中間物23-b。

步驟2：中間物23-c

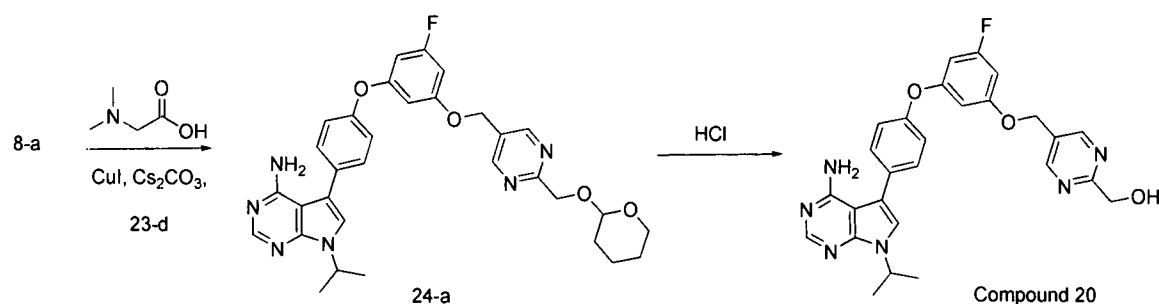
【0151】 在含有中間物23-b (730 mg, 2.9 mmol)且冷卻至0°C之THF (14 ml)溶液中，逐滴加入包含1.0 M DIBALH之己烷(12.1 ml, 12.1 mmol)溶液，接著將該反應在0°C溫度下攪拌1.5小時，然後在室溫下攪拌一整夜。將水(0.5 ml)慢慢加入後，接著加入15% NaOH (0.5 ml)，然後加入水 (1.2 ml)，然後將該混合物在室溫下攪拌30分鐘。將該反應以矽藻土過濾，且揮發物

在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一黃色油之中間物23-c。

步驟3：中間物23-d

【0152】 在含有中間物3-溴-5-氟苯酚 21-e (170 mg, 0.9 mmol)及中間物23-c (200 mg, 0.9 mmol)之THF (1.0 ml)溶液中，於室溫下依序加入PPh₃ (351 mg, 19.7 mmol)及DIAD (277 μ l, 1.4 mmol)，然後將該反應攪拌一整夜。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色油之中間物23-d。

化合物20之合成：



流程圖24

步驟1：中間物24-a

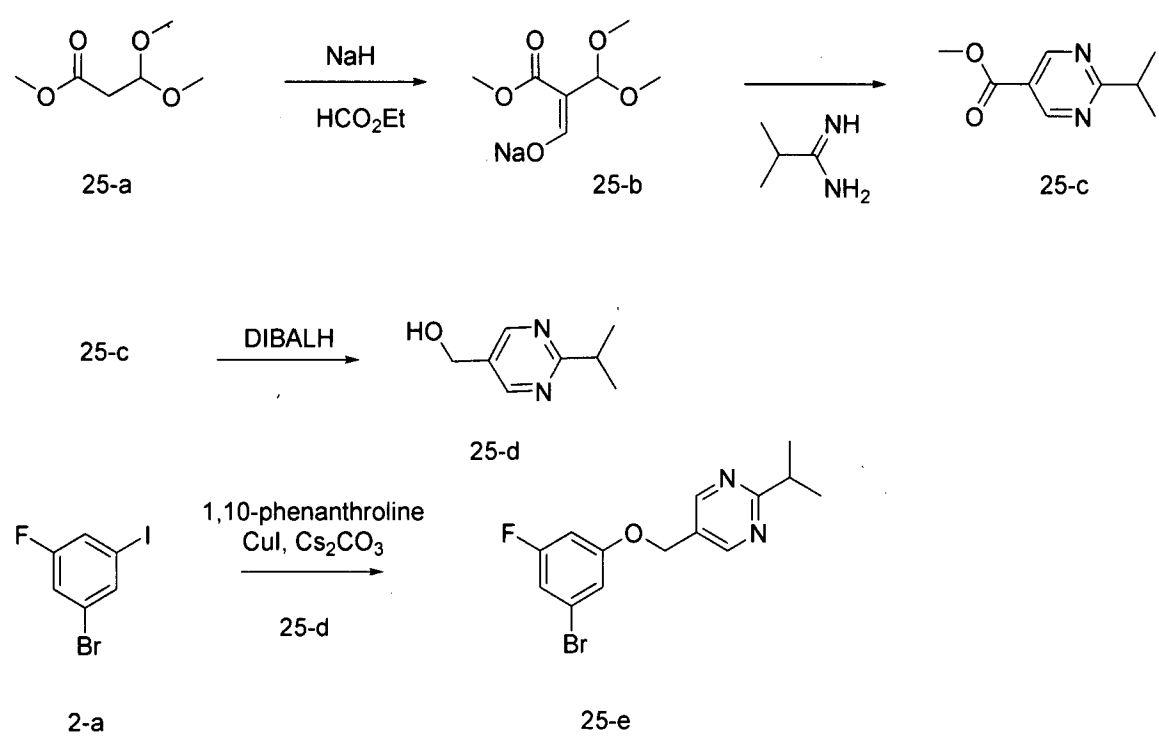
【0153】 將含有中間物8-a (215 mg, 0.8 mmol)、中間物23-d (350 mg, 0.9 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(248 mg, 2.4 mmol)、Cs₂CO₃ (1.0 g, 3.2 mmol)及CuI (143 mg, 0.8 mmol)之1,4-二氧陸園 (2.0 ml)溶液於一壓力容器中在110°C溫度下加熱2天，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色油之中間物24-a。

步驟2：化合物20

【0154】 在含有中間物24-a (39 mg, 0.07 mmol)之MeOH (2.6 ml)溶液

中，加入3N HCl (1.6 ml, 4.7 mmol)，並將該反應在室溫下攪拌1小時。揮發物在減壓下被去除。經由逆相色層分析法純化，並以0.1%鹽酸/甲醇梯度沖提，以提供米黃色固體之化合物20二鹽酸鹽。MS (m/z) M+H= 501.1

中間物25-e之合成：



流程圖25

步驟1：中間物25-b

【0155】 在含有中間物24-a (39 mg, 0.07 mmol)之MeOH (2.6 ml)溶液中，加入3N HCl (1.6 ml, 4.7 mmol)，並將該反應在室溫下攪拌1小時。揮發物在減壓下被去除。經由逆相色層分析法純化，並以0.1%鹽酸/甲醇梯度沖提，以提供米黃色固體之化合物20二鹽酸鹽。MS (m/z) M+H= 501.1

步驟2：中間物25-c

【0156】 在含有 3,3- 二甲氧基丙酸酯 25-a (3,3-dimethoxypropionate, 2.4 ml, 16.9 mmol) 之無水DME (12.0 ml)溶液



中，依序加入甲酸乙酯(3.4 ml, 42.2 mmol)及含60% NaH之礦物油 (877 mg, 21.9 mmol)，然後將該反應在經預熱之槽中於45 °C溫度下加熱，直到氫形成（5分鐘）。接著將該反應在冰槽/水槽中冷卻，並將其緩慢加熱至室溫一整夜。揮發物在減壓下被去除，且殘餘物以乙醚研磨，一沉澱物形成後，將其以過濾法收集，以提供米黃色固體之中間物25-b。

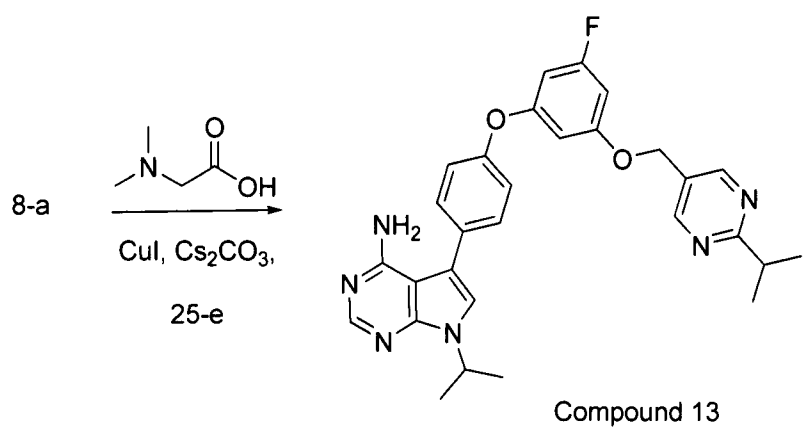
步驟3：中間物25-d

【0157】 在含有中間物25-c(1.7 g, 9.4 mmol)且冷卻至-15°C之無水THF (37.7 ml)溶液中，逐滴加入包含1M氫化二異丁鋁（diisobutyl aluminum hydride）之THF (20.7 ml, 20.7 mmol)溶液，然後將該反應攪拌1小時。將水(0.8 ml)慢慢加入後，接著加入15% NaOH (0.85 ml)及水(2.0 ml)。將該混合物在室溫下攪拌30分鐘，加入MgSO₄，然後將混合物以矽藻土過濾，以EtOAc沖洗，並將濾過液在減壓下還原。經由矽膠柱層析純化後，獲得一無色油之中間物25-d。

步驟4：中間物25-e

【0158】 在含有1-溴-3-氟-5-碘苯2-a (1.5 g, 5.1 mmol)之甲苯(2.5 ml)溶液中，加入中間物25-d (860 mg, 5.6 mmol)、1,10-啡啉(185 mg, 1.0 mmol)、CuI (98 mg, 0.5 mmol)及Cs₂CO₃ (2.3 g, 7.2 mmol)。將該反應在110°C溫度下予以攪拌2天，接著冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋，用矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一黃色固體之中間物25-e。

化合物13之合成：

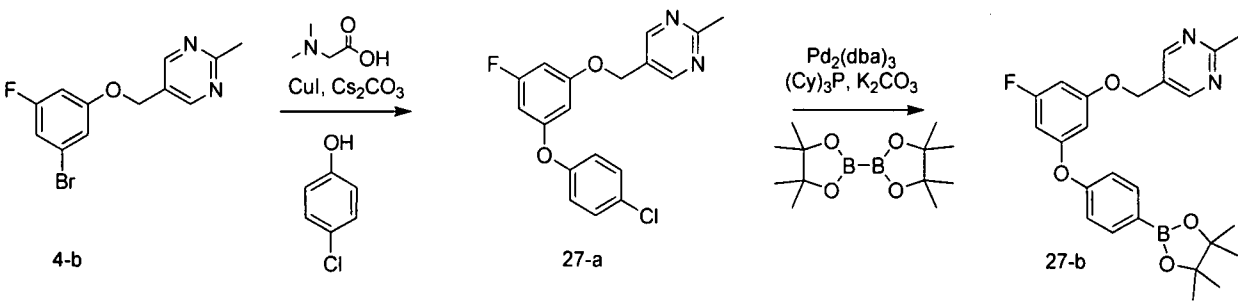


流程圖26

【0159】 將含有中間物8-a (90 mg, 0.3 mmol)、中間物25-e (109 mg, 0.3 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(104 mg, 1.0 mmol)、Cs₂CO₃ (437 mg, 1.3 mmol)及CuI (64 mg, 0.3 mmol)之1,4-二氧陸園 (0.9 ml)溶液在110°C溫度下，於一壓力容器中加熱2天，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色固體之化合物13。MS (m/z) M+H= 513.1。

【0160】 化合物12及化合物14係以類似 化合物13之方式，從商業上可取得之起始材料開始而獲得。

中間物27-b之合成：



流程圖27

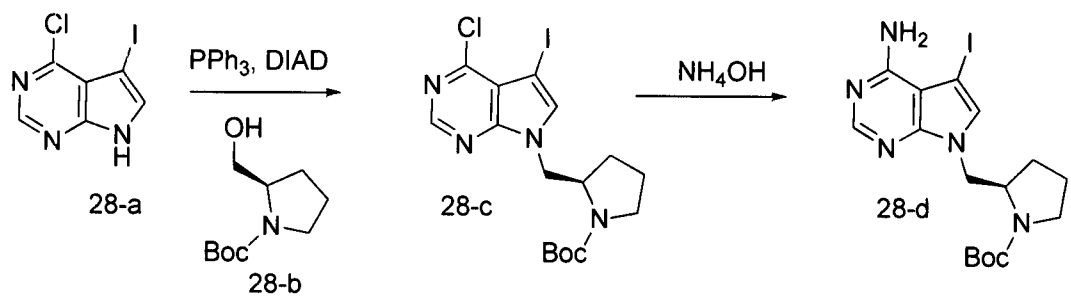
步驟1：中間物27-a

【0161】 將含有中間物4-b (1.5 g, 5.0 mmol)、4-氯酚(4-chlorophenol , 681 mg, 5.3 mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(1.5 g, 15.1 mmol)、Cs₂CO₃ (8.2 g, 25.2 mmol)及CuI (961 mg, 5.0 mmol)之二氧陸園 (14.4 ml)溶液在110°C溫度下加熱2天，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯；並將該反應吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一無色油之中間物27-a。

步驟2：中間物27-b

【0162】 在含有中間物27-a (5.3 g, 15.4 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基 -2,2'- 聯 (1,3,2- 二 氧 硼 戊 環 (4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane , 4.7 g, 18.4 mmol) 及三環己基膦 (tricyclohexylphosphine , 862 mg, 3.1 mmol) 之除氣溶液中，在氮氣下加入Pd₂(dba)₃ (1.4 g, 1.5 mmol)。將該反應於一壓力容器中在110°C溫度下加熱2天，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯，將該反應以矽藻土過濾，並吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一無色油之中間物27-b。

中間物28-d之合成：



流程圖28

步驟1：中間物28-c

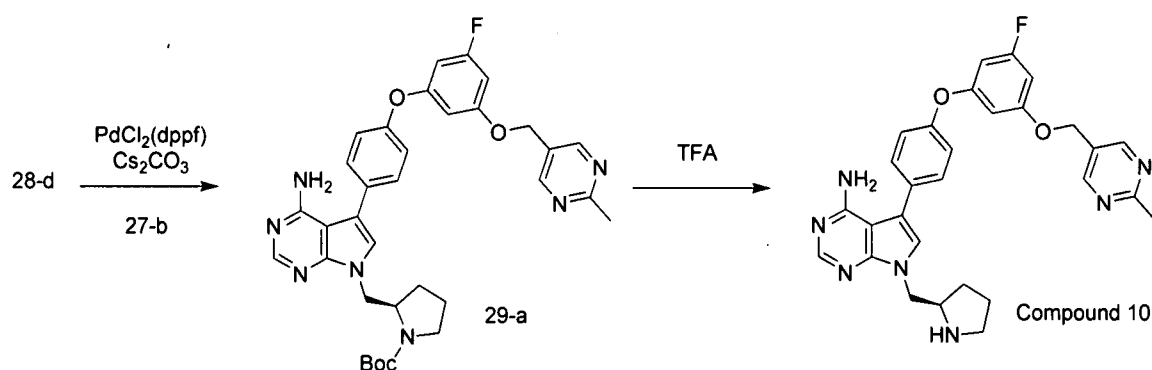
【0163】 在含有中間物28-a (392mg, 2.5 mmol)及PPh₃ (1.2g, 4.6

mmol)之THF (27.5mL)溶液中，加入中間物28-b (792 mg, 3.9 mmol)及DIAD (904μl, 4.6 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌一整夜。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色油之中間物28-c。

步驟2：中間物28-d

【0164】 在含有中間物28-c (1.6g, 3.5 mmol)之iPrOH (30 ml)溶液中，加入NH₄OH (40 ml)。將該反應混合物在90°C溫度下攪拌一整夜，然後冷卻至室溫。揮發物在減壓下被去除。將殘餘物以水研磨；一沉澱物形成後，將其以過濾法收集，以提供米黃色固體之中間物28-d。

化合物10之合成：



流程圖29

步驟1：中間物29-a

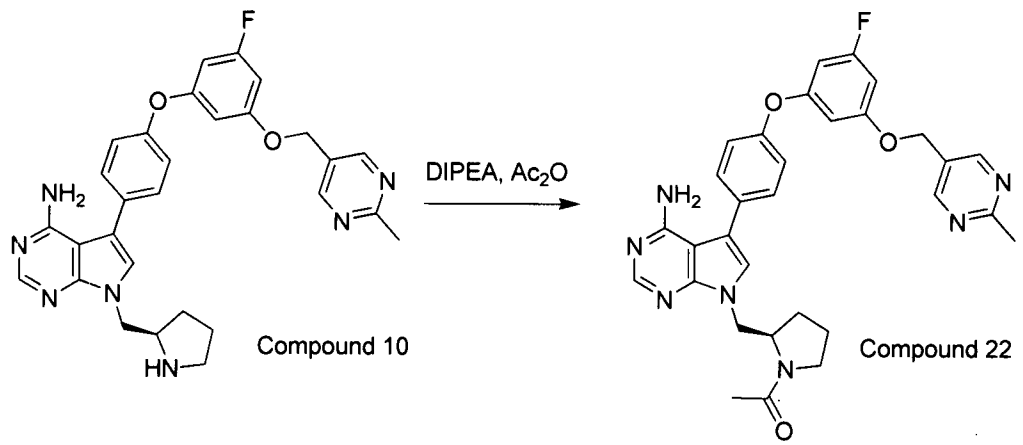
【0165】 在含有中間物28-d (300 mg, 0.7 mmol)、中間物27-b (354 mg, 0.8 mmol)及Cs₂CO₃ (662 mg, 2.0 mmol)之DME (3.6 ml)之除氣溶液與水(0.9 ml)中，加入PdCl₂(dppf) (50 mg, 0.07 mmol)，然後將該反應於一壓力容器中在100°C溫度下加熱2天，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯，將該反應吸附在矽膠上。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色固體之中間物29-a。

步驟2：化合物10

【0166】 將含有中間物29-a (159 mg, 0.2 mmol)之TFA (3 ml)溶液攪拌15分鐘。揮發物在減壓下被去除，以提供白色固體之化合物10二三氟乙酸鹽 (2TFA)。

【0167】 化合物8係以類似化合物10之方式，從商業上可取得之起始材料開始而獲得。

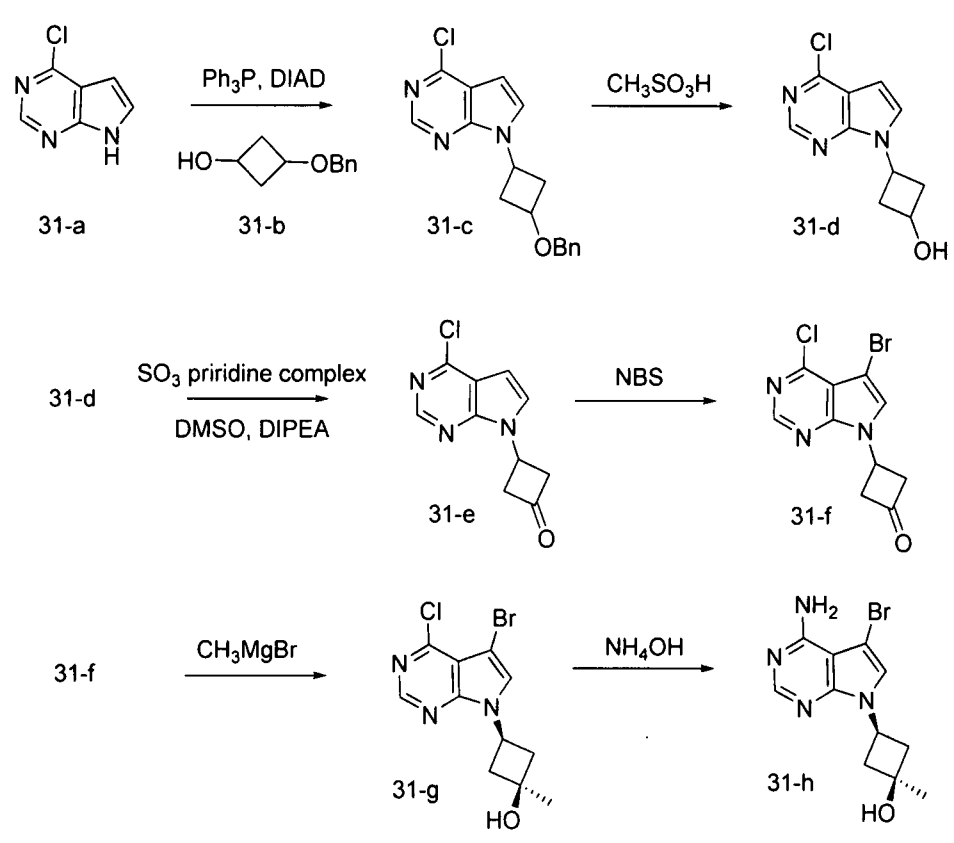
化合物22之合成：



流程圖30

【0168】 在含有化合物10(170 mg, 0.3 mmol)之二氯甲烷(3 ml)溶液中，加入DIPEA (282 μ l, 1.6 mmol)及Ac₂O (356 μ l, 0.3 mmol)，然後將該反應在室溫下攪拌一整夜。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色固體之化合物22。MS (m/z) M+H= 568.1。

中間物31-h之合成：



流程圖31

步驟1：中間物31-c

【0169】 在含有4-氯-7H-吡咯並[2,3-d] 嘧啶31-a (392 mg, 2.5 mmol) 及中間物31-b (500 mg, 2.8 mmol) 之THF(12.7 mL)溶液中，依序加入 PPh_3 (2.0 g, 7.6 mmol)及DIAD (1.5 ml, 7.6 mmol)。將該溶液在室溫下攪拌1小時。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色油之中間物5-c。

步驟2：中間物31-d

【0170】 將含有中間物5-c (680 mg, 2.2 mmol)之甲烷磺酸 (methane sulfonic acid, 7 ml) 與氯仿(14 ml)溶液在室溫下攪拌一整夜。加入 NaHCO_3 飽和水溶液及乙酸乙酯後，有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以 MgSO_4



乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供米黃色油之中間物5-d。

步驟3：中間物31-e

【0171】 在含有中間物31-d (500 mg, 2.2 mmol)且冷卻至0°C之二氯甲烷(22.3 ml)溶液中，依序加入包含DIPEA (1.6 ml, 8.9 mmol) 及SO₃吡啶錯合物 (1.0 g, 6.7 mmol)之DMSO (3.0 ml)，然後將該反應在0°C溫度下攪拌一整夜。加入水及乙酸乙酯；有機層被分離出來，將其以1N HCl、NaHCO₃飽和水溶液及鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以獲得米黃色油之中間物31-e。

步驟4：中間物31-f

【0172】 在含有中間物31-e (500 mg, 2.2 mmol)且冷卻至0°C之DMF (5.6 ml)溶液中，慢慢加入包含0.7N NBS之DMF (3.5 ml, 2.5 mmol)。將該反應混合物在0°C溫度下攪拌15分鐘。加入水；一沉澱物形成並以過濾法收集之。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色固體之中間物31-f。

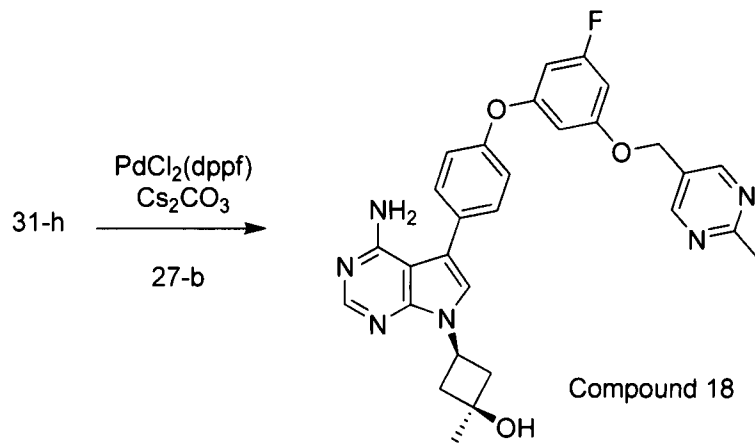
步驟5：中間物31-g

【0173】 在含有中間物31-f (260 mg, 0.8 mmol)且冷卻至-78°C之THF (2.1 ml) 溶液中，在氮氣下慢慢加入包含1M溴化甲基鎂之THF (1.7 ml, 1.7 mmol) 溶液。將該反應混合物在-78°C溫度下攪拌2小時，經由慢慢加入氯化銨之飽和水溶液而終止反應，並加熱至室溫。加入乙酸乙酯後，有機層被分離出來，以乙酸乙酯將水相萃取兩次，將所化合之有機萃取物以鹽水沖洗，以無水MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供白色固體之中間物31-g。

步驟6：中間物5-h

【0174】 在含有中間物31-g (260 mg, 0.8 mmol)之iPrOH (2.0 ml)溶液中，加入NH₄OH (2.0 ml)。將該反應混合物在90°C溫度下攪拌一整夜，然後冷卻至室溫。揮發物在減壓下被去除。將殘餘物以水研磨；一沉澱物形成後，將其以過濾法收集，以提供米黃色固體之中間物31-h。

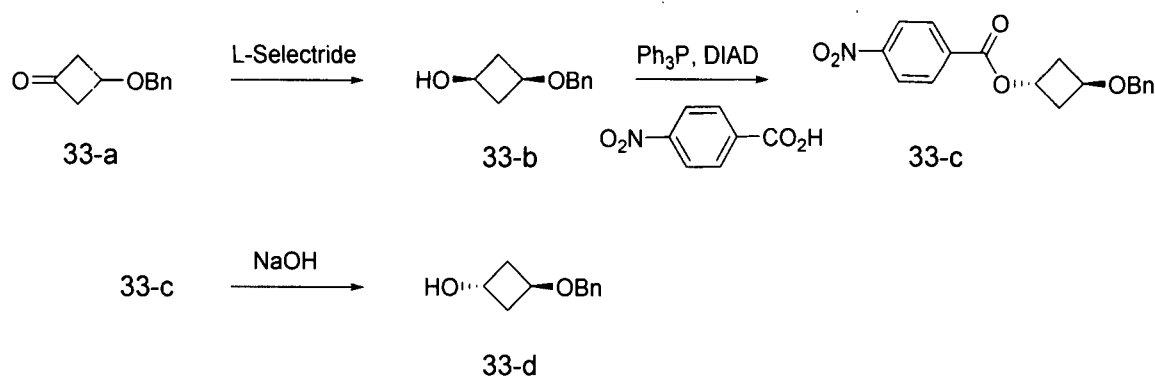
化合物18之合成：



流程圖32

【0175】 在含有中間物31-h (234 mg, 0.8 mmol)、中間物27-b (412 mg, 0.9 mmol)及Cs₂CO₃ (770 mg, 2.4 mmol)之DME (4.2 ml)之除氣溶液與水 (1.0 ml)中，加入PdCl₂(dppf) (58 mg, 0.08 mmol)，將該反應於一壓力容器中在100°C溫度下加熱一整夜，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯，將該反應吸附在矽膠上。經由逆相色層分析法純化，以0.1%甲酸/甲醇梯度沖提，以提供白色固體之化合物18。MS (m/z) M+H= 527.1。

中間物33-d之合成：



流程圖33

步驟1：中間物33-b

【0176】 在含有 3-(苯 甲 氧 基) 環 丁 酮 33-a (3-(benzyloxy)cyclobutanone, 5.0 g, 28.4 mmol) 且冷卻至 -78°C 之THF (28.4 ml)中，加入含有1.0 M三仲丁基硼氫化鋰(L-Selectride)之THF (31.2 ml, 31.2 mmol) 溶液，將該反應在 -78°C 溫度下攪拌1小時，然後在室溫下攪拌1小時。將 NaHCO_3 飽和水溶液慢慢加入。將混合物冷卻至 0°C ，並逐滴加入30% H_2O_2 水溶液(4 ml)。加入水及乙酸乙酯後，有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以 MgSO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供無色油之中間物 33-b。

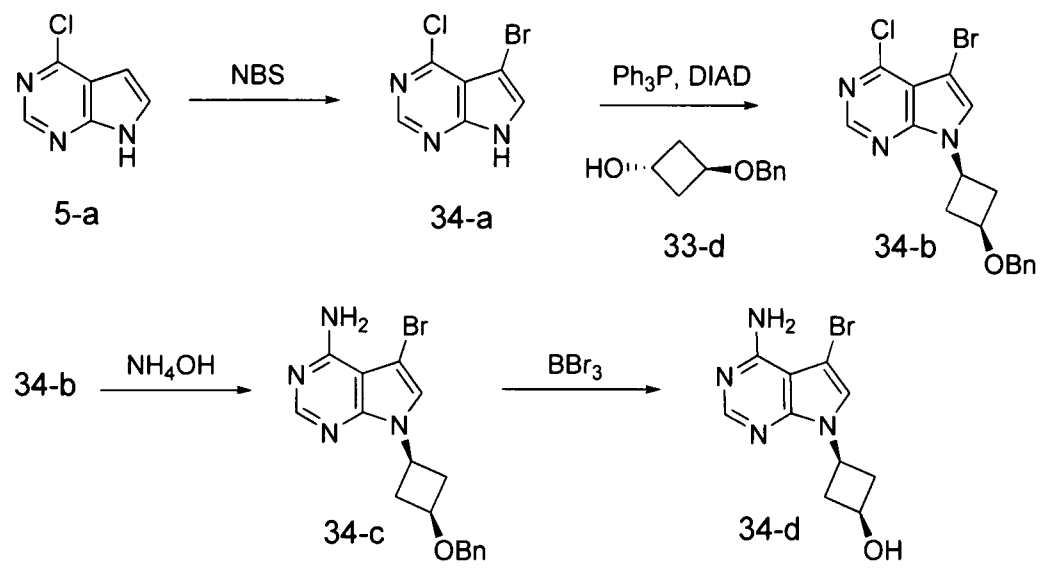
步驟 2：中間物 33-c

【0177】 在含有中間物 33-b (5.0 g, 28.4 mmol)、4- 硝 苯 甲 酸 (4-nitrobenzoic acid, 7.1 g, 42.6 mmol) 及 PPh_3 (11.2 g, 42.6 mmol)且冷卻至 0°C 之THF (71.0 ml)溶液中，逐滴加入DIAD (8.3 ml, 42.6 mmol)。然後將該反應在室溫下攪拌一整夜。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一黃色固體之中間物33-c。

步驟3：中間物33-d

【0178】 在含有中間物33-c (3.9 g, 11.8 mmol)之1,4-二氧陸園(13.1 ml)溶液中，加入2 M NaOH水溶液(23.6 ml, 47.2 mmol)，然後將該反應在室溫下攪拌一整夜。加入乙酸乙酯後，有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供黃色油之中間物33-d。

中間物34-d之合成：



流程圖34

步驟1：中間物34-a

【0179】 在含有4-氯-7H-吡咯並[2,3-d] 嘧啶5-a (5.0 g, 32.6 mmol) 且冷卻至0°C之DMF (81.0 ml)溶液中，以小份量方式加入NBS (6.4 g, 35.8 mmol)。添加完成後，將該反應在室溫下攪拌15分鐘。接著加入水，一沉澱物形成後，將其以過濾法收集，以提供白色固體之中間物34-a。

步驟2：中間物34-b

【0180】 在含有中間物34-a (2.9 g, 12.7 mmol)、中間物33-d (2.5 g, 14.0 mmol)及PPh₃ (5.0 g, 19.1 mmol)且冷卻至0°C之THF (32.0 ml)之溶液



中，逐滴加入DIAD (3.7 ml, 19,1 mmol)。添加完成後，將該反應在室溫下攪拌3天。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色固體之中間物34-b。

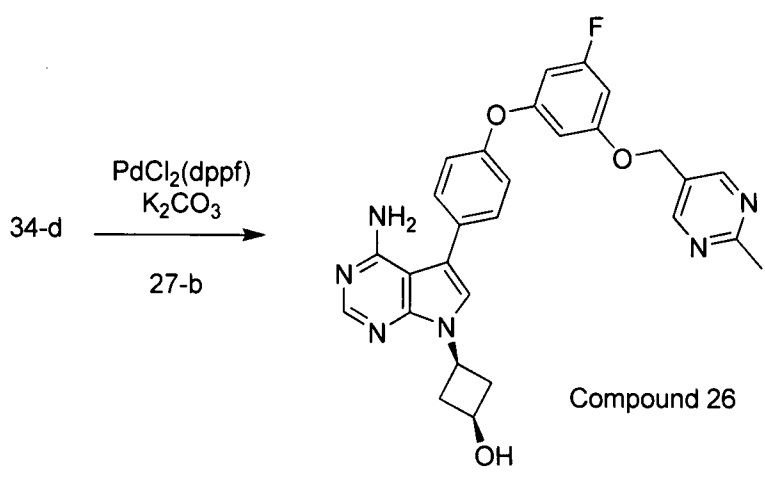
步驟3：中間物34-c

【0181】 在含有中間物34-b (3.3 g, 8.5 mmol)之iPrOH (2.0 ml)溶液中，加入NH₄OH (3.3 ml)。將該反應混合物在90°C溫度下於一壓力容器中攪拌一整夜，然後冷卻至室溫。加入水及乙酸乙酯；有機層被分離出來，將其以NaHCO₃飽和水溶液及鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供黃色固體之中間物34-c。

步驟4：中間物34-d

【0182】 在含有中間物34-c (3.1 g, 8.4 mmol)且冷卻至-78 °C之二氯甲烷(84 ml)溶液中，依序加入包含1M硼之二氯甲烷(12.6 ml, 12.6 mmol)，將該反應在-78°C溫度下攪拌30分鐘，然後在室溫下攪拌直到完成。將NaHCO₃飽和水溶液慢慢加入後，一沉澱物形成，將其以過濾法收集，以水沖洗，然後在真空中乾燥，以獲得白色固體之中間物34-d。

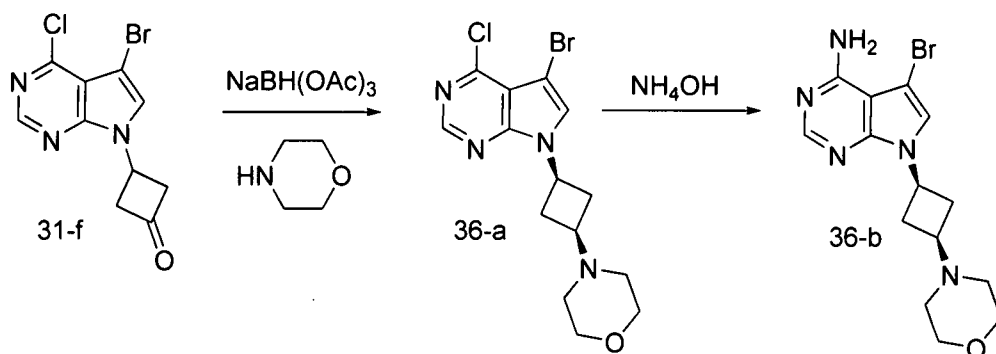
化合物26之合成：



流程圖35

【0183】 在含有中間物34-d (500 mg, 1.8 mmol)、中間物27-b (925 mg, 2.1 mmol)及K₂CO₃ (732 mg, 5.3 mmol)之DME (9.4 ml)之除氣溶液與水(2.3 ml)中，加入PdCl₂(dppf) (129 mg, 0.2 mmol)，將該反應在於一壓力容器中100°C溫度下加熱2小時，然後冷卻至室溫。加入氯化銨飽和水溶液及乙酸乙酯後，有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。經由逆相色層分析法純化，以0.1%甲酸/甲醇梯度沖提，以提供白色固體之化合物26。MS (m/z) M+H= 513.2。

中間物36-b之合成：



流程圖36

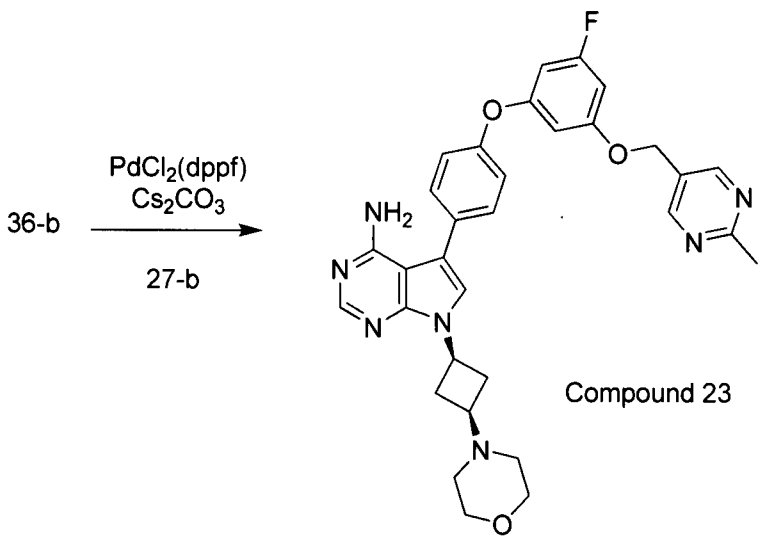
步驟1：中間物36-a

【0184】 在含有中間物31-f (760 mg, 2.5 mmol)且冷卻至0°C之THF (25.3 ml)溶液中，加入嗎福林(morpholine, 218 μ l, 2.5 mmol)及NaBH(OAc)₃ (1.2 g, 5.7 mmol)，然後將該反應慢慢加熱至室溫並攪拌一整夜。揮發物在減壓下被去除。加入NaHCO₃飽和水溶液及二氯甲烷後，有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色固體之中間物36-a。

步驟2：中間物36-b

【0185】 在含有中間物36-a (940 mg, 2.5 mmol)之iPrOH (3.5 ml)溶液中，加入NH₄OH (4.9 ml)。將該反應混合物在90°C溫度下於一壓力容器中攪拌一整夜，然後冷卻至室溫。揮發物在減壓下被去除。將殘餘物以水研磨；一沉澱物形成後，將其以過濾法收集，以提供白色固體之中間物36-b。

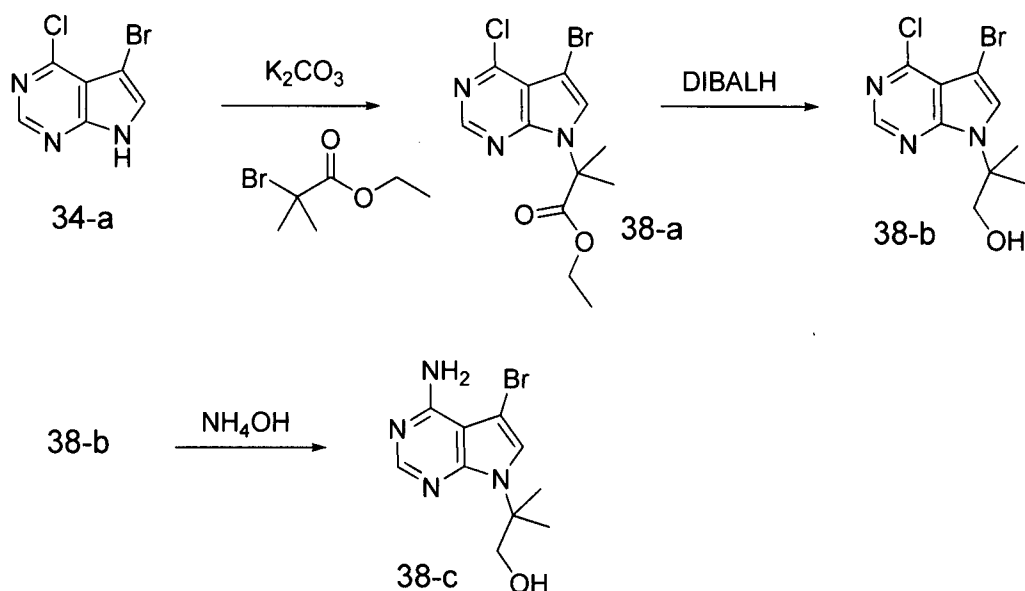
化合物23之合成：



流程圖37

【0186】 在含有中間物36-b (75 mg, 0.2 mmol)、中間物27-b (102 mg, 0.2 mmol)及Cs₂CO₃ (208 mg, 0.6 mmol)之DME (1.1 ml)之除氣溶液與水(0.3 ml)中，加入PdCl₂(dppf) (16 mg, 0.02 mmol)，將該反應於一壓力容器中在100°C溫度下加熱一整夜，然後冷卻至室溫。加入乙酸乙酯，並將該反應吸附在矽膠上。經由逆相色層分析法純化，以0.1%甲酸/甲醇梯度沖提，以提供米黃色固體之化合物23。MS (m/z) M+H= 582.2。

中間物38-c之合成：



流程圖38

步驟1：中間物38-a

【0187】 將含有中間物34-a (250 mg, 1.1 mmol)及 K_2CO_3 (297 mg, 2.1 mmol)之DMF (5.4 ml)溶液在室溫下攪拌2星期。將氯化銨飽和水溶液及乙酸乙酯加入後，有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以 MgSO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色固體之中間物38-a。

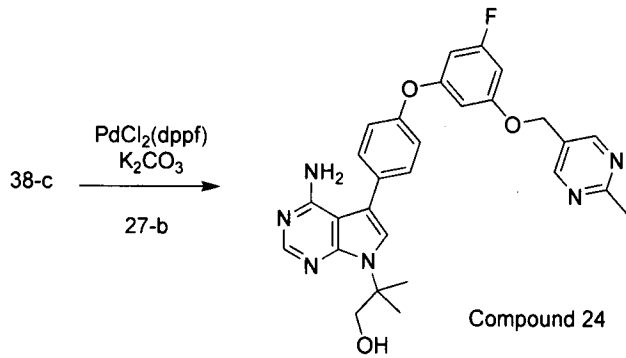
步驟2：中間物38-b

【0188】 在含有中間物38-a (223 mg, 0.6 mmol)且冷卻至 0°C 之THF (1.3 ml)溶液中，加入DIBAL-H (2.6 ml, 2.6 mmol)，然後將該反應攪拌一整夜。慢慢加入100 μl 水及15% NaOH水溶液。將其攪拌5分鐘後，加入260 μl 水。將該混合物在室溫下攪拌30分鐘，加入 MgSO_4 ，然後將混合物以矽藻土過濾，以EtOAc沖洗，並將濾過液在減壓下還原。經由矽膠柱層析純化後，獲得一無色油之中間物38-b。

步驟3：中間物38-c

【0189】 在含有中間物38-b (190 mg, 0.6 mmol)之iPrOH (1.6 ml)溶液中，加入NH₄OH (1.6 ml)。將該反應混合物在90°C溫度下於一壓力容器中攪拌一整夜，然後冷卻至室溫。揮發物在減壓下被去除。加入水及乙酸乙酯；有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供白色固體之中間物38-c。

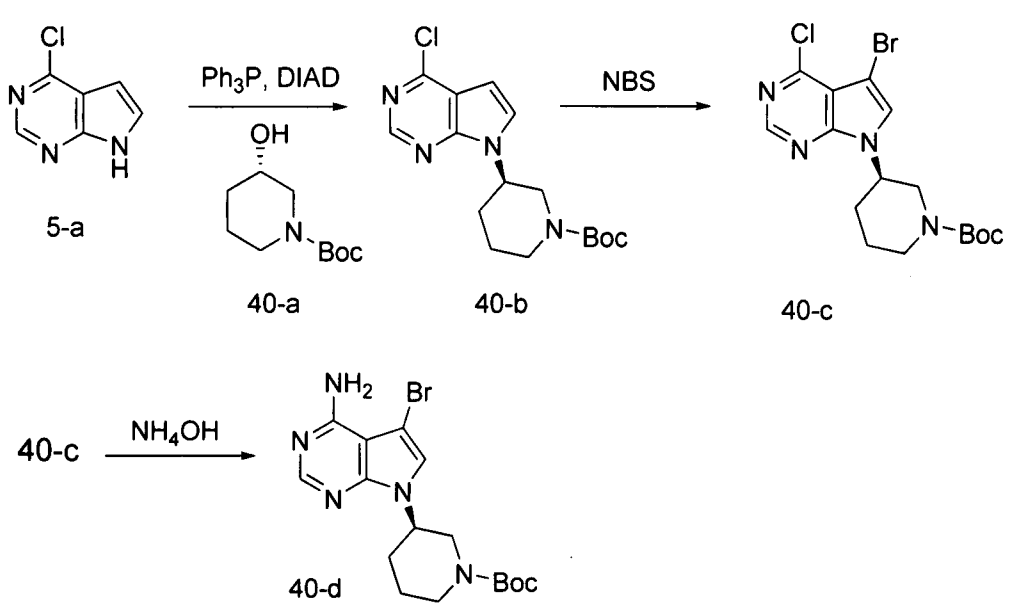
化合物24之合成：



流程圖39

【0190】 在含有中間物38-c (150 mg, 0.5 mmol)、中間物27-b (321 mg, 0.7 mmol)及K₂CO₃ (218 mg, 1.6 mmol)之DME (2.8 ml)之除氣溶液與水(0.7 ml)中，加入PdCl₂(dppf) (38 mg, 0.05 mmol)，將該反應於一壓力容器中在100°C溫度下加熱一整夜，然後冷卻至室溫。加入氯化銨飽和水溶液及乙酸乙酯後，有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。經由逆相色層分析法純化，以0.1%甲酸/甲醇梯度沖提，以提供米黃色固體之化合物24。MS (m/z) M+H= 515.2。

中間物40-d之合成：



流程圖40

步驟1：中間物40-b

【0191】 在含有4-氯-7H-吡咯並[2,3-d] 嘧啶 5-a (2.0 g, 13.0 mmol)、(S)- 三級丁基 3- 羥基哌啶 -1- 羧酸酯 40-a ((S)-tert-butyl 3-hydroxypiperidine-1-carboxylate, 5.2 g, 26.0 mmol) 及聚合物支撐之PPh₃ (3mmol/g) (26.0 mmol)之THF (52.1 ml)溶液中，加入DIAD (5.0 ml, 26.0 mmol)，並將該反應在室溫下攪拌3天，然後過濾。將濾過液在減壓下還原。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色泡沫之中間物40-b。

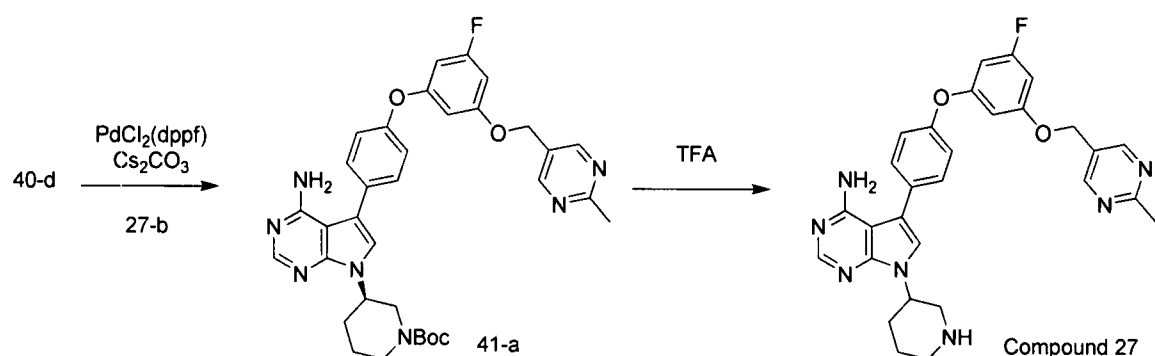
步驟2：中間物40-c

【0192】 在含有中間物40-b (3.5 g, 10.4 mmol)且冷卻至0°C之DMF (26.0 ml)溶液中，以小份量方式加入包含NBS (2.0 g, 11.4 mmol)。添加完成後，將該反應在室溫下攪拌15分鐘。加入水及乙酸乙酯後，有機層被分離出來，將其以氯化銨飽和水溶液及鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供米黃色泡沫之中間物40-c。



步驟3：中間物40-d

【0193】 在含有中間物40-c (3.5 g, 8.4 mmol)之二氧陸園 (21.0 ml)溶液中，加入NH₄OH (21.0 ml)。將該反應混合物在90°C溫度下於一壓力容器中攪拌一整夜，然後冷卻至室溫。揮發物在減壓下被去除。加入水及乙酸乙酯；有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以提供白色固體之中間物40-d。

化合物27之合成：**流程圖41****步驟1：中間物41-a**

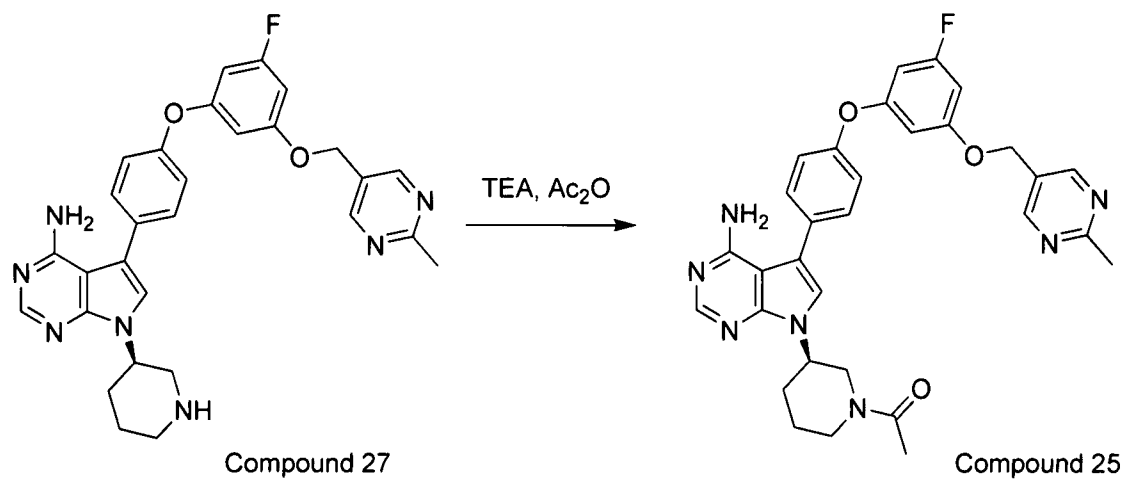
【0194】 在含有中間物40-d (250 mg, 0.6 mmol)、中間物27-b (385 mg, 0.9 mmol)及K₂CO₃ (262 mg, 1.9 mmol)之DME (3.4 ml)之除氣溶液與水(0.8 ml)中，加入PdCl₂(dppf) (46 mg, 0.06 mmol)，將該反應於一壓力容器中在100°C溫度下加熱一整夜，然後冷卻至室溫。加入氯化銨飽和水溶液及乙酸乙酯後，有機層被分離出來，將其以鹽水沖洗，以MgSO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。經由矽膠柱層析純化後，獲得一米黃色泡沫之中間物41-a。

步驟2：化合物27

【0195】 在含有中間物41-a (100 mg, 0.2 mmol)之甲醇(0.5 ml)溶液中，加入含有4 N HCl之1,4-二氧陸園(1 ml)溶液，然後將該反應在室溫下攪

拌直到完成。揮發物在減壓下被去除，以提供白色固體之化合物27三鹽酸鹽。MS (m/z) M+H= 526.2。

化合物25之合成：



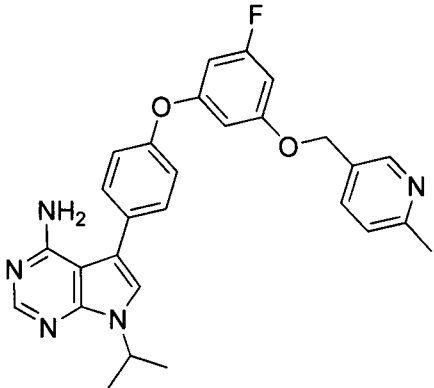
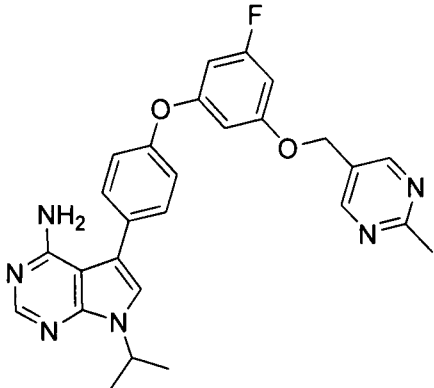
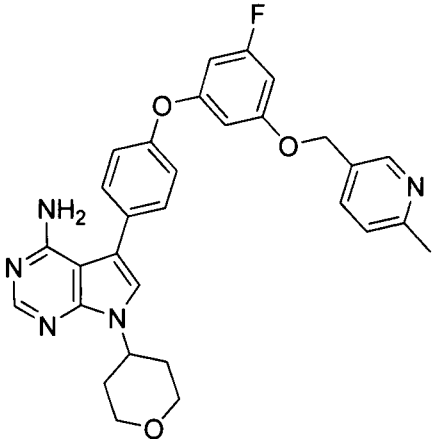
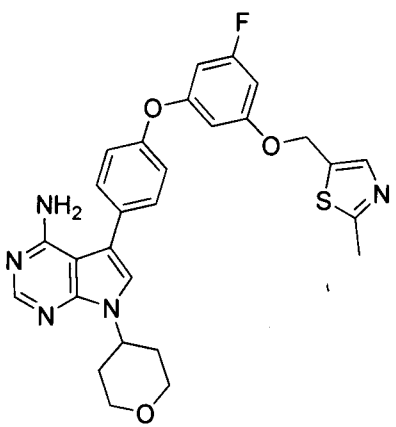
流程圖42

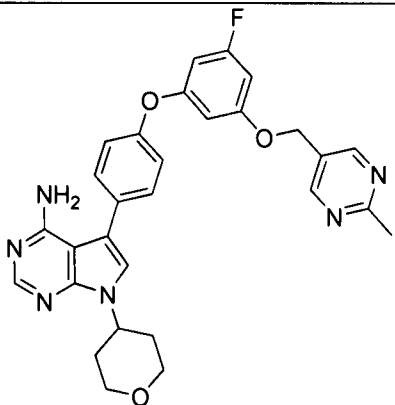
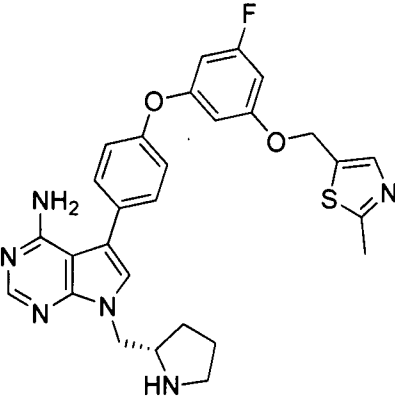
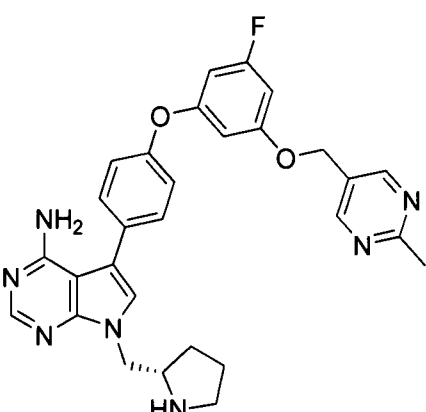
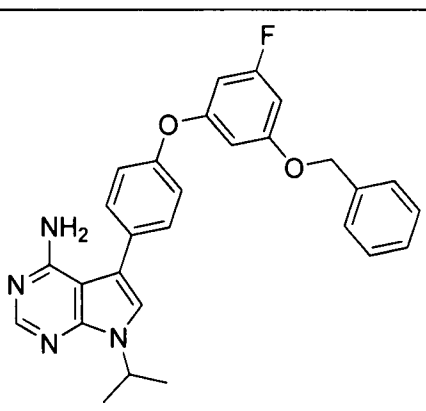
【0196】 在含有化合物27 (100 mg, 0.1 mmol)且冷卻至0°C之二氯甲烷(1.5 ml)溶液中，依序加入TEA (87 μl, 0.6 mmol)及1.0 M之Ac₂O溶液(156 μl, 0.15 mmol)，然後將該反應在0°C溫度下攪拌1小時。揮發物在減壓下被去除。經由矽膠柱層析純化後，獲得一白色固體之化合物25。MS (m/z) M+H= 568.2。

表1：化學式I之示例化合物

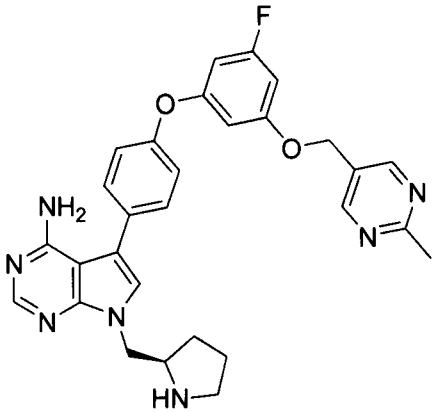
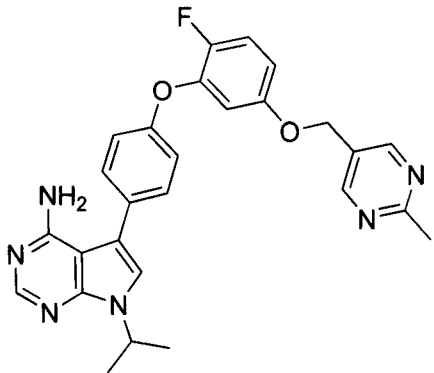
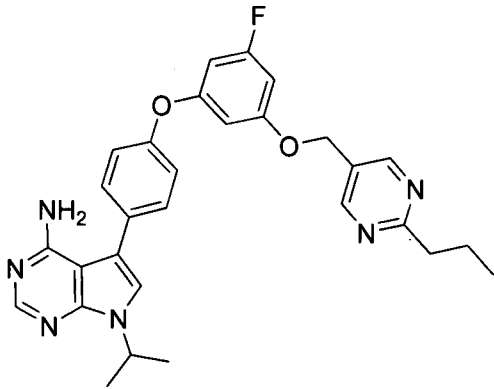
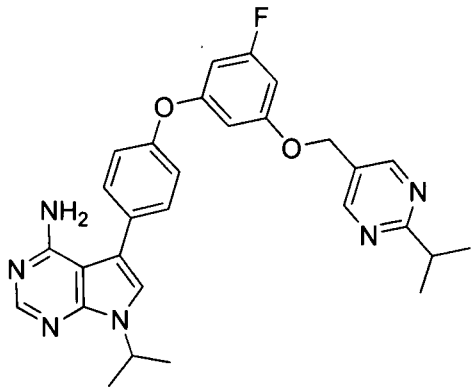
化合物	結構	MS (m/z)
1		[M+H] ⁺ = 490.2;

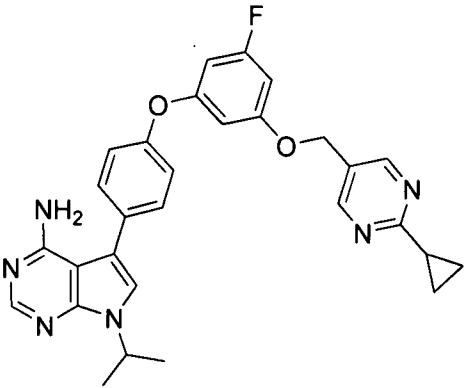
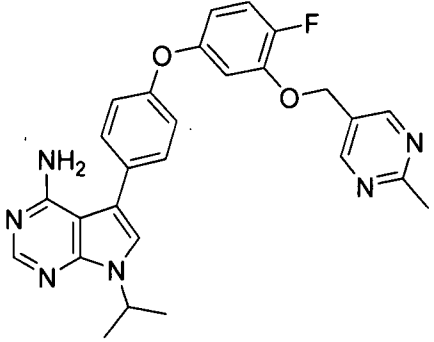
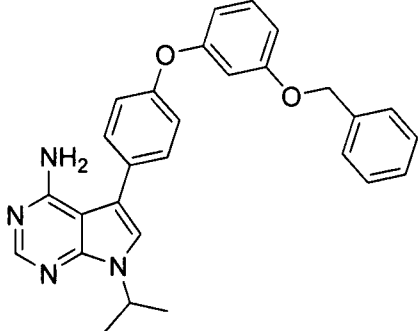
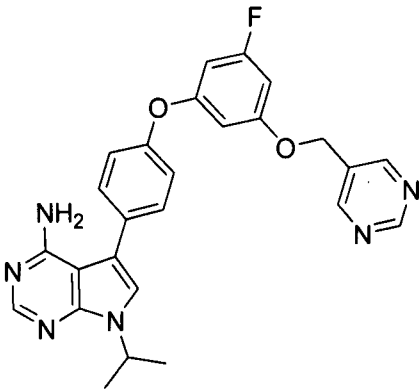


2		$[M+H]^+ = 484.2;$
3		$[M+H]^+ = 485.2;$
4		$[M+H]^+ = 526.3;$
5		$[M+H]^+ = 532.3;$

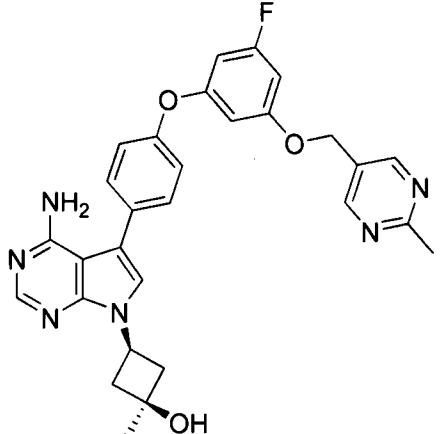
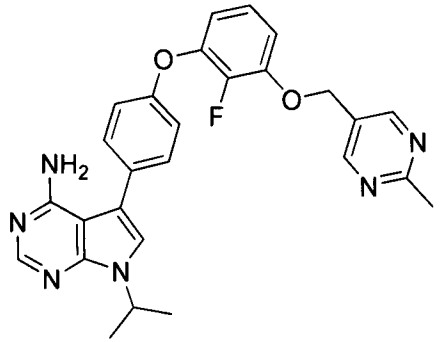
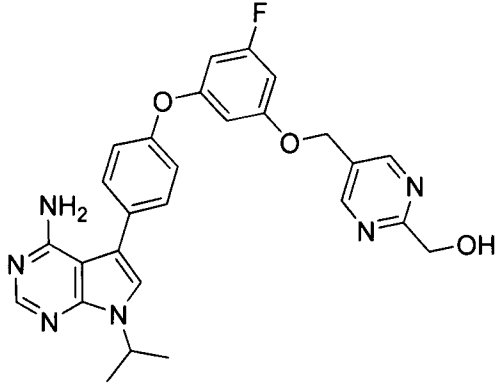
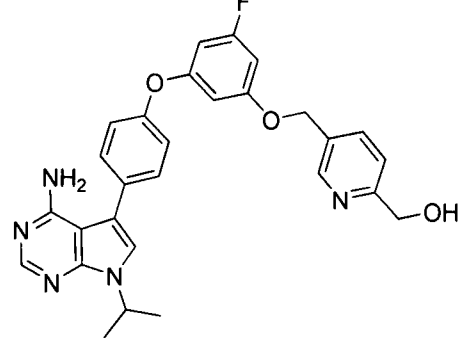
6		$[M+H]^+ = 527.2;$
7		$[M+H]^+ = 531.2;$
8		$[M+H]^+ = 526.2;$
9		$[M+H]^+ = 469.0;$

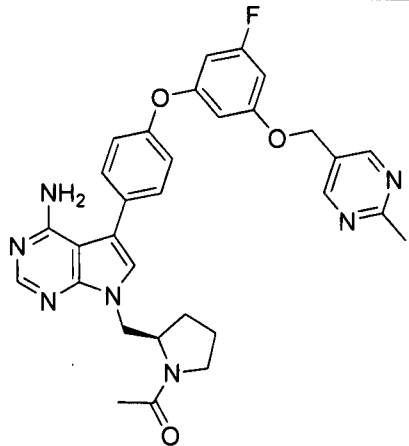
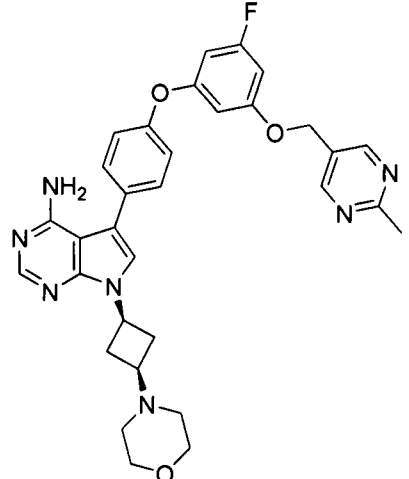
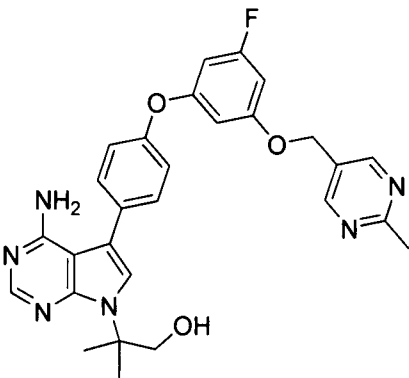
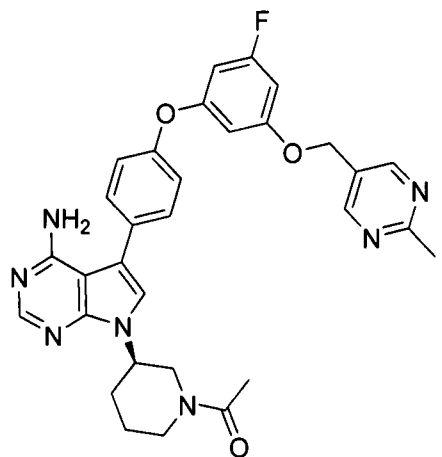


10		$[M+H]^+=526.1;$
11		$[M+H]^+=485.1;$
12		$[M+H]^+=513.1;$
13		$[M+H]^+=513.1;$

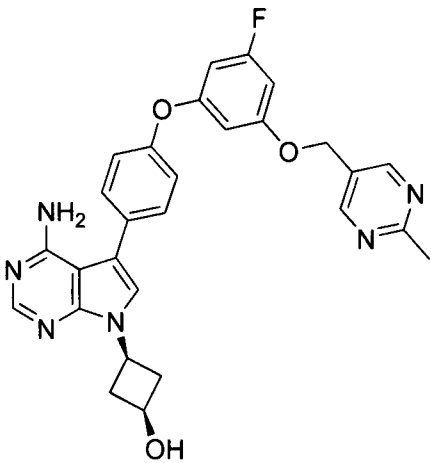
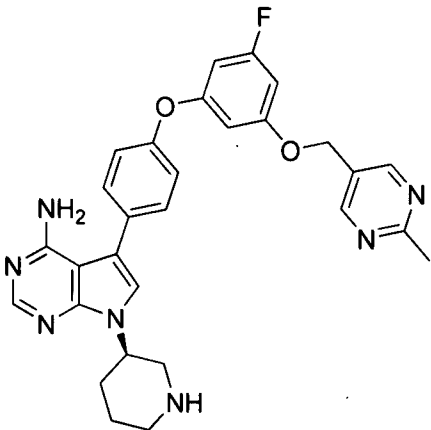
14		$[M+H]^+=511.1;$
15		$[M+H]^+=485.1;$
16		$[M+H]^+=451.2;$
17		$[M+H]^+=471.1;$



18		$[M+H]^+=527.1;$
19		$[M+H]^+=485.1;$
20		$[M+H]^+=501.1;$
21		$[M+H]^+=500.2;$

22		$[M+H]^+=568.1;$
23		$[M+H]^+=582.2;$
24		$[M+H]^+=515.2;$
25		$[M+H]^+=568.2;$



26		$[M+H]^+=513.2$, 或
27		$[M+H]^+=526.2$

生物測定

【0197】 測定激酶活性之試驗將在以下示例中詳述。

激酶抑制

Btk 激酶抑制測定

方法 A

【0198】 以螢光極化為基礎之激酶試驗，是在384孔盤規格中使用組氨酸被標記之重組人類全長布魯頓氏無伽瑪球蛋白血症（ Bruton Agammaglobulinemia）酪氨酸激酶（ Btk），以及Millipore®供應之KinEASE™ FP綠色螢光試驗之一改良操作程序進行。激酶反應在250 μM受質、10 μM三磷酸腺核苷（ATP）及可變的試驗物件濃度存在下，以室溫進行60分鐘。

該反應以乙二胺四醋酸/激酶 (EDTA/kinease) 偵測試劑中止。受質胜肽之磷酸化係以Tecan 500儀器檢測螢光極化加以偵測。從得到的劑量反應曲線中，利用Graph Pad Prisms®及非線性配適曲線計算出半抑制濃度 (IC50)。ATP對每一激酶之米氏常數 (Km) 以實驗測定，而Ki值係以Cheng-Prusoff方程式計算 (參見：Cheng Y, Prusoff WH. (1973) Relationship between the inhibition constant (K_i), and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction". Biochem Pharmacol 22 (23): 3099–108)。

k_i值如表2a及表2b所列：

表2a: Btk之抑制

Compound 化合物	EC ₅₀ (nM)
1	a
2	a
3	a
4	a
5	a
6	a
7	a
8	a
9	a
10	b
11	a
12	a
13	a
14	a
15	b
17	a
18	a
23	a

a - Ki< 100 nM; b – 100 nM<Ki<1000 nM, c – ki>1000 nM

方法B

【0199】 選定化合物之活體外效力，係利用在Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited公司進行之KinaseProfiler放射性蛋白質激酶試驗，相對於人類BTK激酶（hBTK）而加以定義。

【0200】 將hBTK激酶在溶液中稀釋，且所有化合物被製備成在100%二甲亞砜（DMSO）中50倍最終試驗濃度。將化合物的作用母液加入該試驗微孔，作為反應中的第一個成分，接著如前文所列試驗操作程序所詳述加入剩餘的成分。該反應經由加入三磷酸腺核苷鎂（MgATP）混合物而起始。該激酶反應在250 μ M受質、10 mM 乙酸鎂（MgAcetate）、 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$ （比活性約500 cpm/pmol，濃度依照需求）及可變的試驗物件濃度存在下，在室溫進行40分鐘。在該些試驗中ATP的濃度為15 μ M表觀。該反應經由加入3%磷酸溶液予以中止。接著將該反應的10 μ L，點樣到一P30 filtermat上，在75 mM磷酸中洗滌三次達5分鐘，接著在甲醇中洗滌一次，然後乾燥，再閃爍計數。此外，陽性對照組微孔含有除本發明化合物以外該反應之所有成分；但這些微孔中皆包含DMSO（最終濃度2%）以控制溶劑效應，且空白微孔含有該反應之所有成分，並以一參考抑制劑取代本發明之化合物。前述參考抑制劑徹底破壞激酶活性並建立基線（剩餘0%激酶活性）。每一種化合物之效力經由估算半效應濃度（EC₅₀）而加以報告。

表2b: Btk之抑制

化合物	EC ₅₀ (nM)
19	a
20	a
21	a
22	a
24	b
25	a
26	a

a – EC₅₀< 100 nM; b – 100 nM<EC₅₀<1000 nM, c – EC₅₀>1000 nM.

細胞測定

脾細胞增生測定

【0201】 藉由抑制Btk，可阻斷脾細胞回應抗免疫球蛋白M(anti-IgM)之細胞增生。脾細胞係從6週大之CD1公鼠取得 (Charles River Laboratories Inc.)。老鼠脾臟在PBS中人工破壞並使用70um細胞過濾器過濾，接著進行氯化銨紅血球細胞分解。細胞被沖洗後重新懸浮在脾細胞培養液中 (HyClone RPMI輔以10%熱去活化胎牛血清 (heat-inactivated FBS)、0.5X 非必需胺基酸、10 mM HEPES及50 uM β-巰基乙醇)，並在37°C之溫度及5%之CO2下培養2小時以去除貼附細胞。將懸浮細胞種在96孔盤中，每一個微孔50,000個細胞，並在37°C之溫度及5%之CO2下培養1小時。將脾細胞以化學式I之10,000 nM曲線之化合物，三重預處理1小時，接著以Jackson Immuno Research公司之2.5ug/ml 抗免疫球蛋白M F(ab')₂刺激細胞增生72小時。細胞

增生係以Promega公司之Cell Titer-Glo發光試驗測量。EC₅₀值（與載體經處理之對照組相比，在化合物存在下有50%之增生）係使用GraphPad Prism軟體從劑量反應化合物曲線計算之。

【0202】 EC₅₀值如表3所列：

表3： 脾細胞增生之抑制



化合物	EC ₅₀ (nM)
1	a
2	a
3	a
4	a
5	a
6	a
7	b
8	b
9	b
10	b
11	b
12	b
13	b
14	b
15	b
17	a
18	a
19	a
20	b
21	a
22	b
23	a
24	a
25	a
26	a

a – $EC_{50} < 100 \text{ nM}$; b – $100 \text{ nM} < EC_{50} < 1000 \text{ nM}$, c – $EC_{50} > 1000 \text{ nM}$,

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

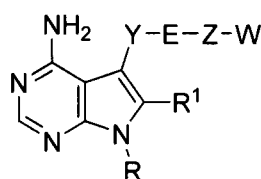
國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

【序列表】(請換頁單獨記載)

申請專利範圍

1. 化學式I之一化合物：



化學式 I

或其醫藥上可接受之鹽類、溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，其中

R 選自於由以下組成之群組：

- 1) 氫、
- 2) 烷基、
- 3) 雜烷基、
- 4) 碳環基、
- 5) 雜環基、
- 6) 芳香基或
- 7) 雜芳基；

其中烷基、雜烷基、碳環基、雜環基、芳香基或雜芳基可視需要被取代；

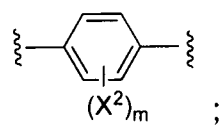
R¹ 選自於由以下組成之群組：

- 1) 氫、

- 2) 烷基、
- 3) 雜烷基、
- 4) 碳環基、
- 5) 雜環基或
- 6) 鹵素，

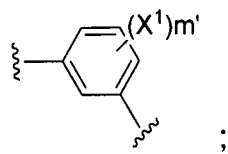
其中烷基、雜烷基、碳環基或雜環基可視需要被取代；

Y 為



E 為氧；

Z 為

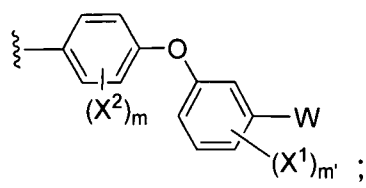


W 選自

- 1) $-OCH_2R^2$ 或
- 2) $-CH_2OR^2$;

其中 R^2 為被取代或未被取代之芳香基，被取代或未被取代之雜芳基；

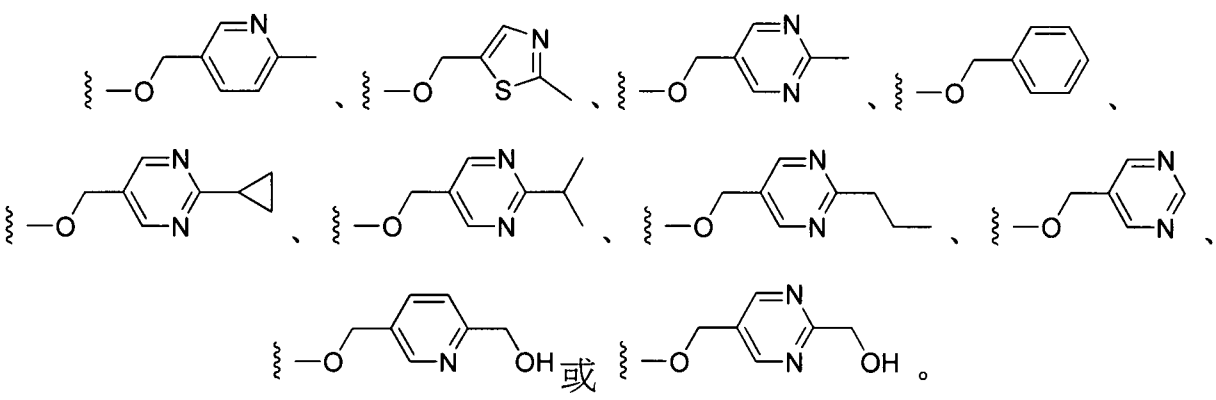
其中 Y-E-Z-W 為



m' 爲 0 到 4 之整數。



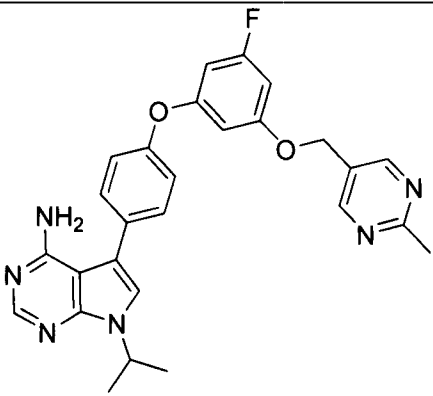
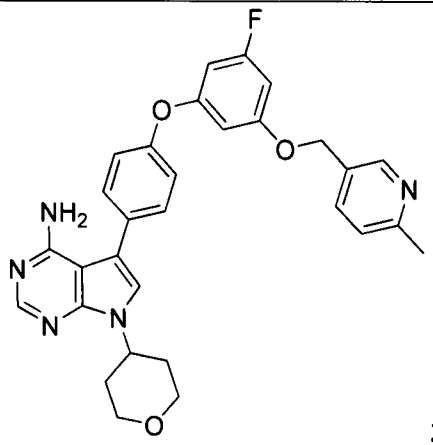
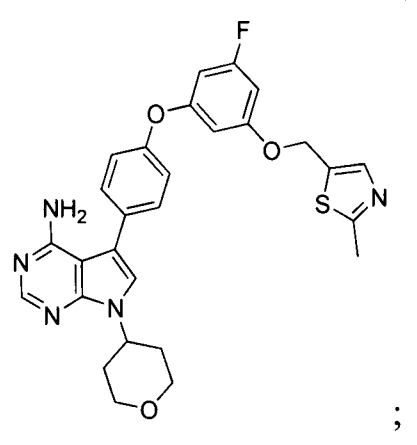
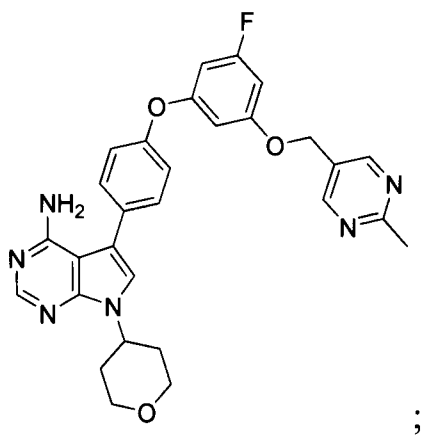
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 W 選自於由以下組成之群組：



7. 一化合物，其係選自於由以下組成之群組：

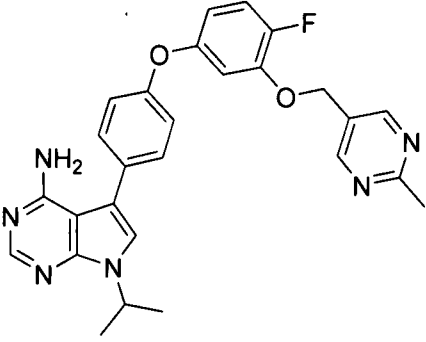
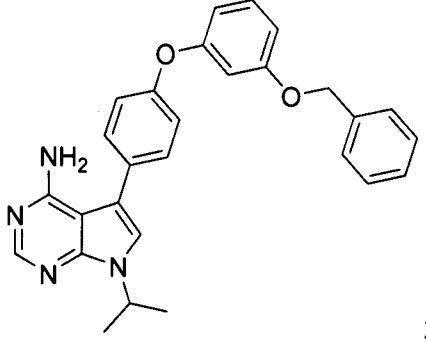
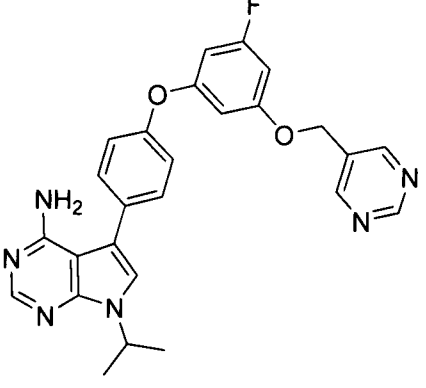
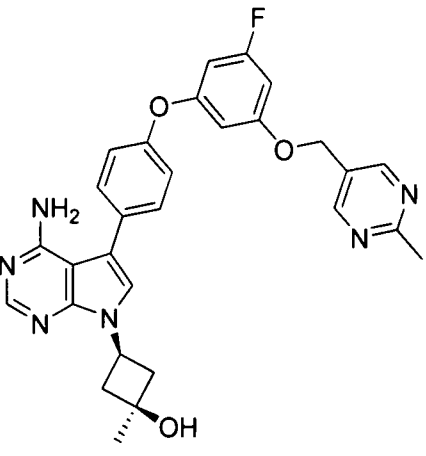
化合物	結構
1	
2	



3	 <chem>CC(C)N1C=C2C(=N1)N=CN=C2Nc3ccc(cc3Oc4ccc(F)cc4OCc5ccnc(C)n5)</chem> ;
4	 <chem>C1CCOC1c2nc3c(cc2N)ncnc3Nc4ccc(cc4Oc5ccc(F)cc5OCc6ccnc(C)n6)</chem> ;
5	 <chem>C1CCOC1c2nc3c(cc2N)ncnc3Nc4ccc(cc4Oc5ccc(F)cc5OCc6ccsc(C)n6)</chem> ;
6	 <chem>C1CCOC1c2nc3c(cc2N)ncnc3Nc4ccc(cc4Oc5ccc(F)cc5OCc6ccnc(C)n6)</chem> ;

7	<chem>Nc1nc2nc(NC[C@H]3CCCN3)cnc2n1-c1ccc(Oc2ccc(OCc3cc[nH]3s3)cc2)cc1</chem> ;
8	<chem>Cn1cnc(Cc2ccc(Oc3ccc(NC4CCCN4)cc3)cc2)c5nc(N)ncn51</chem> ;
9	<chem>CC(C)N1C=C(c2ccc(Oc3ccc(OCc4ccccc4)cc3)cc2)c5nc(N)ncn51</chem> ;
10	<chem>Cn1cnc(C[C@H]2CCCN2)c5nc(N)ncn51-c1ccc(Oc2ccc(NC3CCCN3)cc2)cc1</chem> ;

11	<chem>CC(C)N1C=C2C(=N1)N=CN=C2Nc3ccc(cc3Oc4ccc(F)cc4OCc5ccn(C)n5)c6ccccc6</chem> ;
12	<chem>CC(C)N1C=C2C(=N1)N=CN=C2Nc3ccc(cc3Oc4ccc(F)cc4OCc5ccn(CC)n5)c6ccccc6</chem> ;
13	<chem>CC(C)N1C=C2C(=N1)N=CN=C2Nc3ccc(cc3Oc4ccc(F)cc4OCc5ccn(CC(C)C)n5)c6ccccc6</chem> ;
14	<chem>CC(C)N1C=C2C(=N1)N=CN=C2Nc3ccc(cc3Oc4ccc(F)cc4OCc5ccn(C1CC1)n5)c6ccccc6</chem> ;

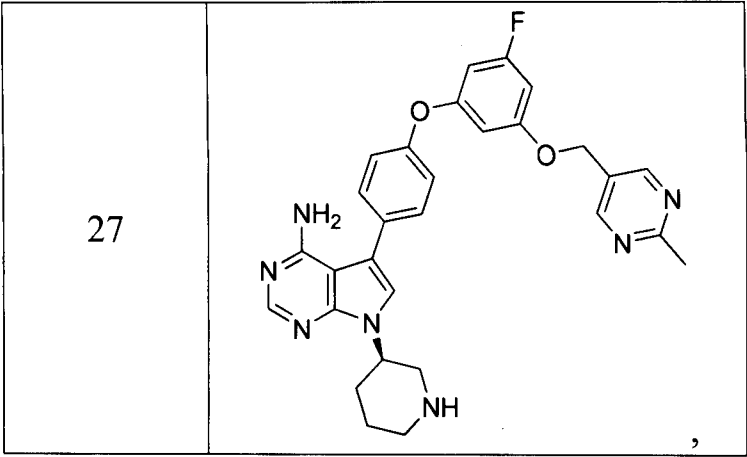
15	 ;
16	 ;
17	 ;
18	 ;



19	<chem>CC1=CC=C(C=C1OC2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(N)N=C3N4C=CC(=C5C(=N4)N=CN=C5N)N(C)C)C=C2</chem> ;
20	<chem>CC1=CC=C(C=C1OC2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(N)N=C3N4C=CC(=C5C(=N4)N=CN=C5CO)N(C)C)C=C2</chem> ;
21	<chem>CC1=CC=C(C=C1OC2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(N)N=C3N4C=CC(=C5C(=N4)N=CN=C5CO)N(C)C)C=C2</chem> ;
22	<chem>CC1=CC=C(C=C1OC2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(N)N=C3N4C=CC(=C5C(=N4)N=CN=C5N)N(C)C)C=C2</chem> ;

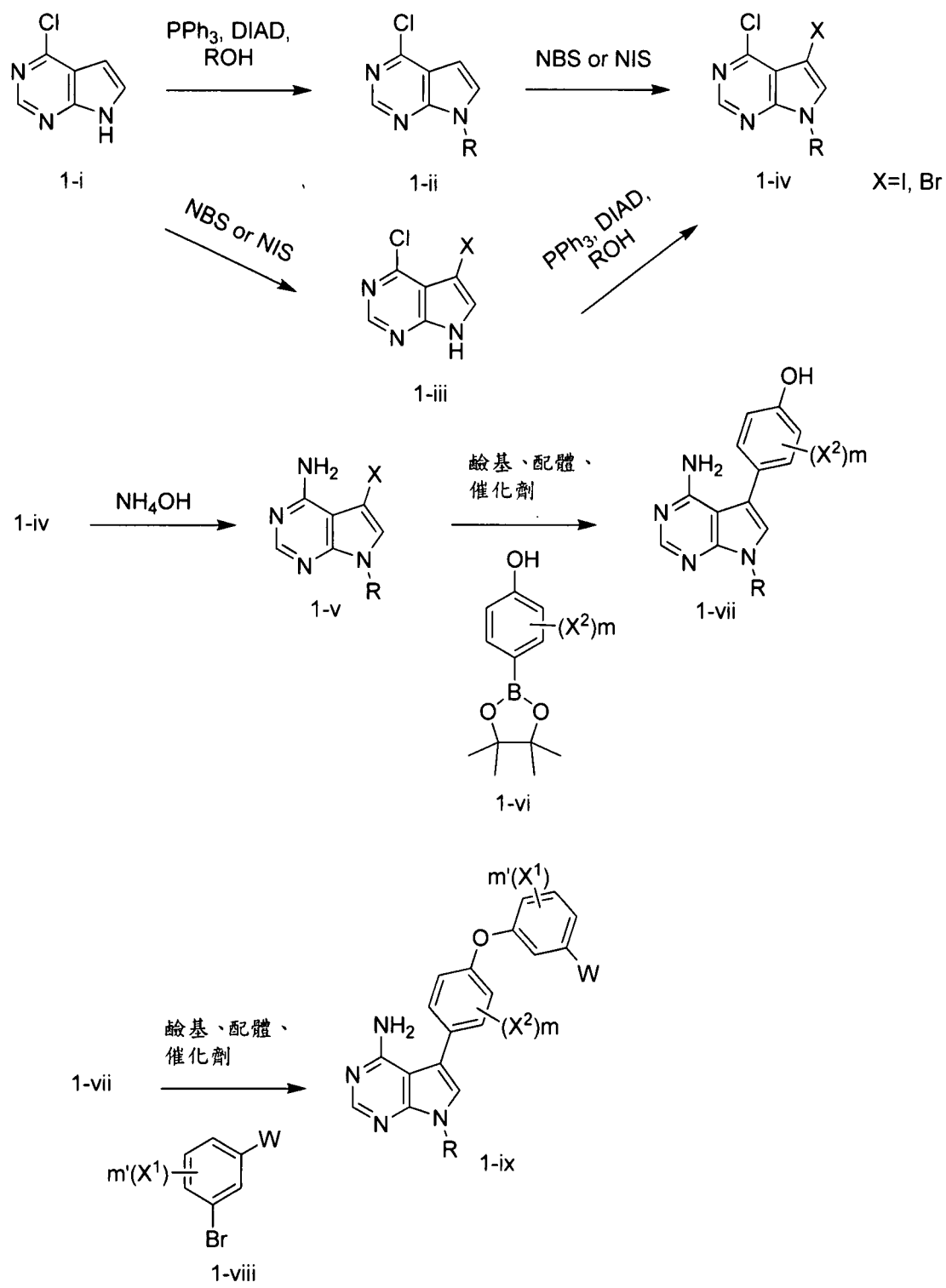
23	<chem>Nc1nc2nc3c(ncn3C1Cc4ccc(Oc5ccc(OCc6nc7c(ncn7C)cc6)cc5F)cc4)nc2</chem>
24	<chem>CC(C)(CO)N1Cc2ccc(Oc3ccc(OCc4nc5c(ncn5C)cc4)cc3F)cc2c1N</chem>
25	<chem>CC(=O)N1CCc2c(NC1Cc3ccc(Oc4ccc(OCc5nc6c(ncn6C)cc5)cc4F)cc3)nc7ncnc72</chem>
26	<chem>Nc1nc2nc3c(ncn3C1Cc4ccc(Oc5ccc(OCc6nc7c(ncn7C)cc6)cc5F)cc4)nc2[C@H]1CC[C@@H]1O</chem> 或



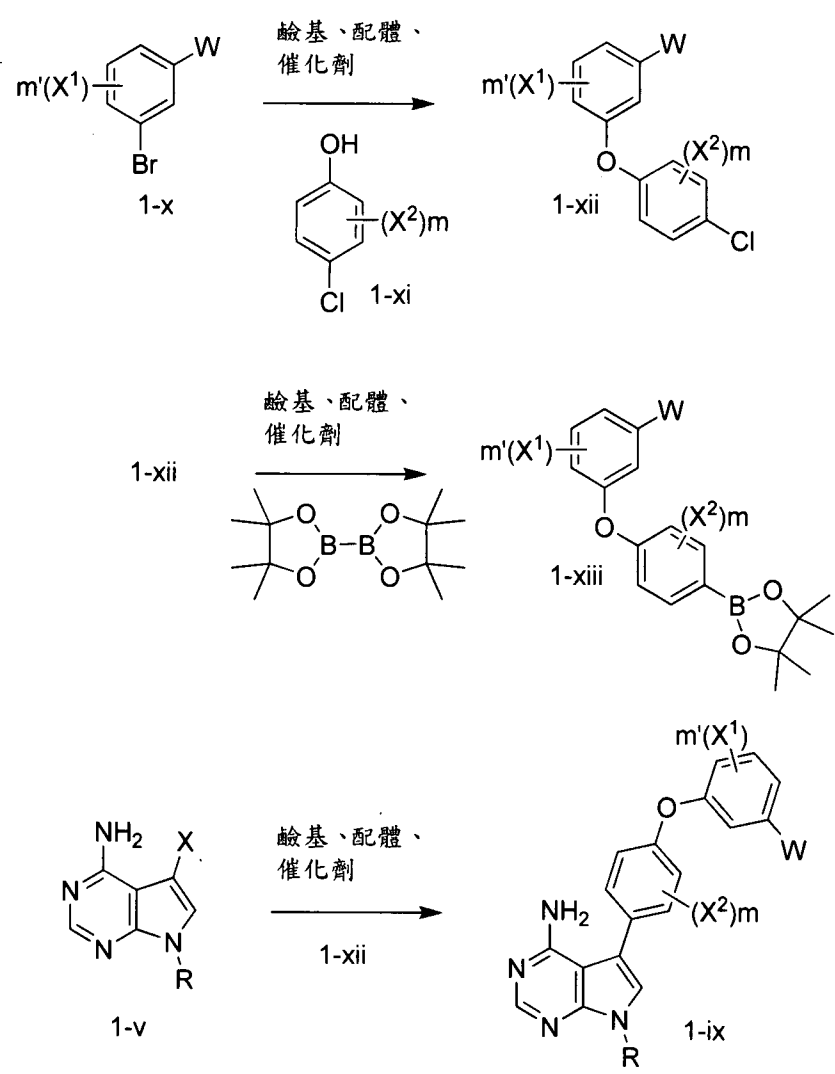


或其醫藥上可接受之鹽類、溶劑化物或鹽溶劑化物。

8. 一種製備化學式I之一化合物之方法，其中該方法包括：



9. 一種製備化學式I之一化合物之方法，其中該方法包括：



10. 化學式 I 之一化合物或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物係用於治療。

11. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其係用於增生性、發炎性、感染性或自體免疫性疾病之治療。

12. 如申請專利範圍第 11 項所使用之化合物，其中增生性疾病為癌症。

13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項所使用之化合物，其係用於生產作為一蛋白質激酶之抑制劑之一藥物。

14. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其係用於患有蛋白質激酶媒介之一疾病、失調或狀況之一受試者之治療，前述疾病、失調或狀況與 Tec 激酶家族成員活性有關。

15. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其係用於患有蛋白質激酶媒介之一疾病、失調或狀況之一受試者之治療，前述疾病、失調或狀況與 Src 激酶家族成員活性有關。

16. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其係用於患有蛋白質激酶媒介之一疾病、失調或狀況之一受試者之治療，前述疾病、失調或狀況與抑制 Btk 激酶活性有關聯。

17. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之一鹽類或溶劑化物，其係用於製備治療增生性、發炎性、自體免疫性或感染性疾病之一藥物。

18. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物，其係與一藥劑併用以治療一增生性失調或病狀，前述藥劑選自：雌激素受體調節劑；雄性素受體調節劑；類視色素受體調節劑；細胞毒性藥物；抗增生藥劑，其包含艾黴素、地塞松、長春花新鹼、環磷醯胺、氟尿嘧啶、癌康定、紫杉醇、干

擾素或鉑衍生物；抗發炎藥劑，其包含皮質類固醇、TNF 阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷酸醯胺或柳氮磺胺吡啶；異戊二烯化蛋白質轉移酶抑制劑；HMG-CoA 還原酶抑制劑；人類免疫不全症病毒蛋白酶抑制劑；反轉錄酶抑制劑；血管生成抑制劑，其包含索拉菲尼、紓癌特、帕唑帕尼或癌伏妥；免疫調節或免疫抑制劑，其包含環孢素、他克莫司、雷帕黴素、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤或柳氮磺胺吡啶；包含胰島素增敏劑之 PPAR- γ 促效劑；PPAR- δ 促效劑；內在多重抗藥性抑制劑；治療貧血症之藥劑，其包含促進紅血球生成藥劑、維生素或鐵質補充劑；止吐劑，其包含 5-HT₃ 受體拮抗劑、多巴胺拮抗劑、NK1 受體拮抗劑、H1 組織胺受體拮抗劑、大麻鹼、苯二氮平類藥物、抗副交感神經藥劑或類固醇；嗜中性白血球減少症治療藥劑；免疫增強藥劑；蛋白酶體抑制劑；HDAC 抑制劑；蛋白酶體中類胰蛋白酶活性之抑制劑；E3 連接酶抑制劑；免疫系統調節子，其包含甲型干擾素、卡介苗或游離輻射（UVB），其可促使細胞介素、白細胞介素及 TNF 之釋放，或促使 TRAIL 在內之死亡受體配體之釋放；死亡受體 TRAIL 之調節子，或包含人源化抗體 HGS-ETR1 或 HGS-ETR2 之 TRAIL 促效劑；腦神經營養因子，其係選自乙醯膽鹼酯酶抑制劑、單胺氧化酶抑制劑、干擾素、抗痙攣劑、離子通道阻斷劑或利魯唑；抗帕金森氏病藥劑，其包含抗副交感神經藥劑，或多巴胺藥劑，多巴胺藥劑包含多巴胺前驅物、單胺氧化酶 B 抑制劑、鄰苯二酚-O-甲基轉移酶（COMT）抑制劑或多巴胺受體促效劑；心血管疾病治療藥劑，其包含 beta-阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣離子通道阻斷劑或史他汀類；肝臟疾病治療藥劑，其包含皮質類固醇、鎔膽胺或干擾素；

抗病毒藥劑，其包含核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、整合酵素抑制劑、融合抑制劑、趨化素受體拮抗劑、聚合酶抑制劑、病毒蛋白質合成抑制劑、病毒蛋白質修飾抑制劑、神經胺酸酶抑制劑、融合或進入抑制劑；血液失調治療藥劑，其包含皮質類固醇、抗白血病藥劑或生長因子；免疫不全失調治療藥劑，其包含 gamma 球蛋白、阿達莫單抗、依那西普或英夫利昔單抗；HMG-CoA 還原酶抑制劑，其包含托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀或匹伐他汀，或與放射線或至少一種化學治療藥劑併用或依序使用。

19. 如申請專利範圍第 10 至 18 項中任一項之化合物之用途，其中該藥物係與一死亡受體促效劑併用以治療一增生性失調或病狀。

20. 申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其係用於治療或預防關節炎或免疫過敏。

21. 申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其係用於治療或預防自體免疫性疾病。

22. 申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其係用於治療或預防感染性疾病或炎症。

23. 申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其係用於預防或治療血栓、心臟病或中風。



24. 一醫藥組成物，其包含化學式 I 之化合物或其醫藥上可接受之一鹽類、溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物，以及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

25. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其係用於治療患有蛋白質激酶媒介之一疾病、失調或狀況之一受試者，前述疾病、失調或狀況涉及酪胺酸激酶家族成員活性。

26. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於治療患有與 Src 激酶家族成員關聯之蛋白質激酶媒介疾病、失調或狀況之一受試者。

27. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其係用於治療患有蛋白質激酶媒介之一疾病、失調或狀況之一受試者，其中蛋白質激酶媒介之一疾病與抑制 Btk 激酶活性有關聯。

28. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其係單獨使用或與至少一種醫藥上可接受藥劑併用以用於治療患有蛋白質激酶媒介之一疾病、失調或狀況之一受試者，前述疾病、失調或狀況涉及酪胺酸激酶家族成員活性。

29. 如申請專利範圍第 24 至 28 項中任一項之醫藥組成物，其係用於治療或預防增生性、發炎性或自體免疫性疾病，前述疾病包含：癌症；牛皮癬或皮膚病；病毒性失調；心血管疾病：血管再狹窄或心肌病變；中樞神經系統失調；絲球體性腎炎或類風溼性關節炎；賀爾蒙相關疾病；代謝失調；中風；禿髮、肺氣腫；發炎性疾病；感染性或黴菌疾病、瘧疾或寄生蟲疾病。

30. 如申請專利範圍第 1 至 29 項中任一項之醫藥組成物，其係用於調節人類或動物受試者體內之激酶活性。

31. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，或申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其係用於抑制人類或動物細胞或組織中蛋白質激酶活性。

32. 化學式 I 之一化合物或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑化物、鹽溶劑化物、立體異構物、互變異構物、同位素、前驅藥、錯合物或生物活性代謝物之用途，為製造療人類或動物受試者之增生性、發炎性、自體免疫性或傳染性疾病之一藥物。

33. 一化學探針，其包含如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之一化合物，或該化合物之一可偵測標記或親合性標籤。

34. 如申請專利範圍第 33 項之化學探針，其中該可偵測標記係選自於由以下組成之群組：一螢光基團、一化學性發光基團、一順磁性顯影劑、一金屬螯合劑、一具有放射性同位素之基團，或生物素。

圖式

無