



(21) 申請案號：103134527

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 03 日

(51) Int. Cl. : C07D498/22 (2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(71) 申請人：國立交通大學 (中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)

新竹市大學路 1001 號

(72) 發明人：楊進木 YANG, JINN MOON (TW)；許凱程 HSU, KAI CHENG (TW)；宋姿瑩 SUNG, TZU YING (TW)；林仲融 LIN, SHEN RONG (TW)；王雲銘 WANG, YUN MING (TW)；許光美 HSU, KUANG MEI (TW)；林欣平 LIN, HSIN PING (TW)；劉婉淳 LIU, WAN CHUN (TW)

(74) 代理人：陳昭誠

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：2 共 38 頁

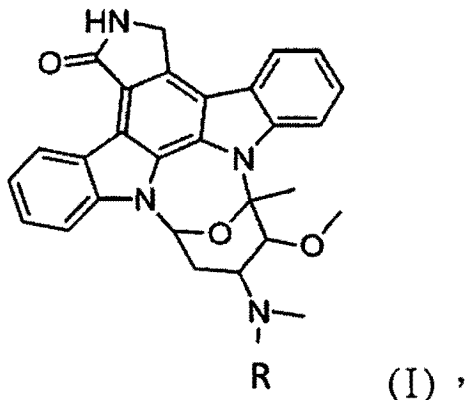
(54) 名稱

蛋白質激酶之選擇性抑制劑、其醫藥組成物及其用途

SELECTIVE INHIBITORS FOR PROTEIN KINASES, A PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND AN USE THEREOF

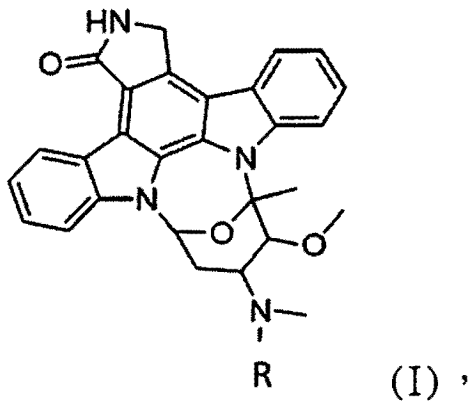
(57) 摘要

本發明係提供一種式(I)化合物或其鹽，



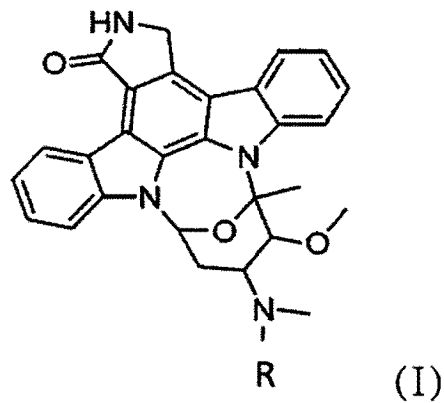
其中，R 係選自由未經取代之 C₁₋₄ 烷基、經 C₆₋₁₈ 芳基或 -OR¹ 取代之 C₁₋₄ 烷基及 -C(=O)Z 所組成群組之至少一者。該化合物係為 S 型蛋白質激酶抑制劑，其係與該蛋白質激酶之 ATP 結合位置及受質識別位點結合。本發明進一步提供一種醫藥組成物，其包含本發明之式(I)之化合物或其鹽以及醫藥上可接受之載劑。本發明再進一步提供一種式(I)化合物或其鹽的用途，其係用於製造蛋白質激酶抑制劑之藥物。

The present invention provides a compound of Formula (I) and salt thereof,



wherein, R is at least one selected from the group consisting of unsubstituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkyl substituted with C₆₋₁₈ aryl or -OR¹ and -C(=O)Z. The compound is S type protein kinase inhibitor bounded to the ATP binding site and substrate recognition site of the protein kinase inhibitor. The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I) and salt thereof and a pharmaceutical acceptable carrier. The present invention still further provides uses of the compound of formula (I) and salt thereof for producing a drug of a protein kinase inhibitor.

特徵化學式：



發明摘要

※申請案號：(07)174527

※申請日：103. 10. 03

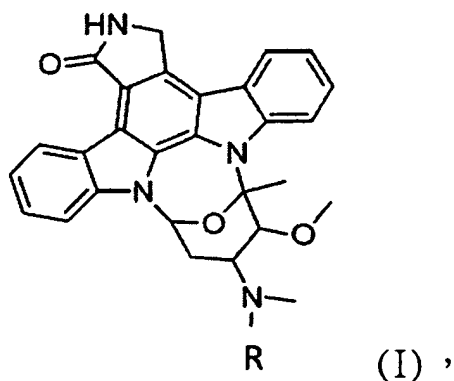
※IPC分類：C07D498/22 (2006.01)
A61K31/53 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

蛋白質激酶之選擇性抑制劑、其醫藥組成物及其用途
SELECTIVE INHIBITORS FOR PROTEIN KINASES, A
PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND AN USE
THEREOF

【中文】

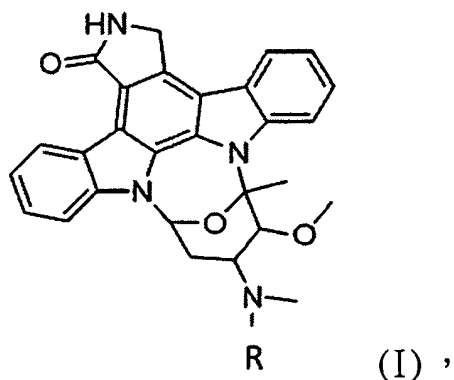
本發明係提供一種式(I)化合物或其鹽，



其中，R係選自由未經取代之 C_{1-4} 烷基、經 C_{6-18} 芳基或 $-OR^1$ 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-C(=O)Z$ 所組成群組之至少一者。該化合物係為S型蛋白質激酶抑制劑，其係與該蛋白質激酶之ATP結合位置及受質識別位點結合。本發明進一步提供一種醫藥組成物，其包含本發明之式(I)之化合物或其鹽以及醫藥上可接受之載劑。本發明再進一步提供一種式(I)化合物或其鹽的用途，其係用於製造蛋白質激酶抑制劑之藥物。

【英文】

The present invention provides a compound of Formula (I) and salt thereof,



wherein, R is at least one selected from the group consisting of unsubstituted C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkyl substituted with C₆₋₁₈ aryl or -OR¹ and -C(=O)Z. The compound is S type protein kinase inhibitor bounded to the ATP binding site and substrate recognition site of the protein kinase inhibitor. The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I) and salt thereof and a pharmaceutical acceptable carrier. The present invention still further provides uses of the compound of formula (I) and salt thereof for producing a drug of a protein kinase inhibitor.

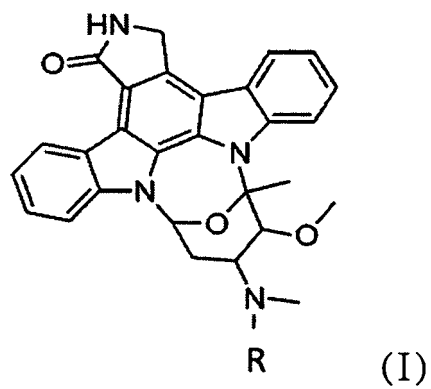
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



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)

蛋白質激酶之選擇性抑制劑、其醫藥組成物及其用途
SELECTIVE INHIBITORS FOR PROTEIN KINASES, A
PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND AN USE
THEREOF

【技術領域】

本發明係關於蛋白質激酶之抑制劑，尤其是關於對於蛋白質激酶具有選擇性抑制效果之 S 型蛋白質激酶抑制劑。

【先前技術】

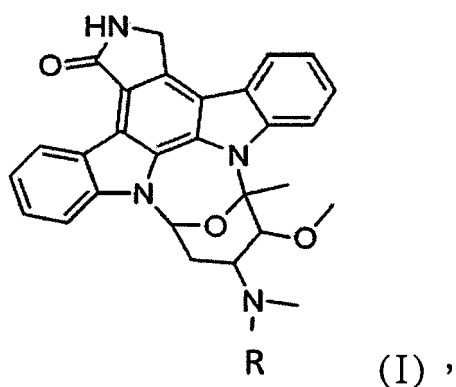
蛋白質激酶(Protein kinase)在生物體中扮演關鍵的角色，由於蛋白質激酶常在腫瘤細胞中過度表現，因此可藉由抑制蛋白質激酶來控制腫瘤生長。目前已有許多的蛋白質激酶抑制劑進入臨床試驗階段，但這些抑制劑常同時抑制其他多個蛋白質激酶，導致許多副作用的產生，如心臟毒性(cardiotoxicity)、貧血(anemia)、血小板減少症(thrombocytopenia)等。例如：治療腎細胞癌之用藥紓癌特(Sunitinib)在 384 個測試的蛋白質激酶中抑制了 259 個(~68%)。因此發展高專一性的蛋白質激酶抑制劑將有助於減少副作用的產生以及治療癌症。

目前，蛋白質激酶抑制劑可初略區分為三種主要類型(包括第 I 型、第 II 型及第 III 型)，最主要之蛋白質激酶抑

制劑係為第 I 型抑制劑，其目標主要在 DFG-in 活化構型且通常直接與 ATP 鍵結位置競爭，因此缺乏選擇性；而第 II 型抑制劑鍵結至 ATP 鍵結位置及藉由 DFG-out 構形所創造出的相鄰凹槽，此第 II 型抑制劑則與 α C-螺旋及 DFG 元件 (motif) 形成額外的反應，因此相對地具有選擇性；而第 III 型抑制劑係非 ATP 競爭抑制劑，其係與相鄰於活化態中的 α C-螺旋及 DFG 元件的異位區域反應。許多研究業已顯示多種針對第 I 型、第 II 型及第 III 型抑制劑的抗藥性突變的產生，因此發展新穎 S 型蛋白質激酶抑制劑亦可提供一種治療野生型 (wild type) 及抗藥性 (drug-resistant) 癌症的新起點。

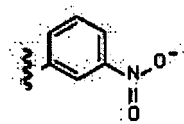
【發明內容】

本發明係提供一種式 (I) 化合物或其鹽：



其中，R 係選自由未經取代之 C_{1-4} 烷基、經 C_{6-18} 芳基或 $-OR^1$ 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-C(=O)Z$ 所組成群組之至少一者；

R^1 係選自由氫、 C_{1-4} 烷基及



所組成群組之

至少一者；

其中，Z 係 $-C(NH_2)CR^2$ ；以及

R^2 係選自由未經取代之苯基、經羥基或 C_{1-4} 烷氧基取代之苯基、未經取代之 C_{5-10} 環雜芳基、經 C_{1-4} 烷氧羰基取代之 C_{5-10} 環雜芳基、羧基及酯基所組成群組之至少一者。

本發明復提供一種醫藥組成物，其包含本發明之式(I)之化合物或其鹽以及醫藥上可接受之載劑。

本發明又提供一種用於個體中抑制蛋白激酶的方法，其包含投予一有效量之根據本發明所述之化合物或其鹽的藥劑給個體。

本發明之目的係提供一種根據本發明所述之化合物或其鹽的用途，其係用於製造蛋白激酶抑制劑之藥物。

本發明以星形孢菌素(staurosporine，以下簡稱 STU)作為核心架構，再加上模仿各該蛋白質激酶受質之物理化學特性之官能基，並設計以特定分子長度，使該 S 型蛋白質激酶抑制劑可同時佔據 ATP 結合位點及受質識別位點，進而達到高選擇性抑制蛋白質激酶之效果，本發明之式(I)化合物係對於 S 型蛋白質激酶具有高選擇性抑制效果且能進一步有效抑制腫瘤細胞株生長。

【圖式簡單說明】

第 1 圖係顯示 9 種 S 型蛋白質激酶抑制劑抑制 40 種蛋白質激酶之數量；在 40 種測試之蛋白質激酶中，相較於星形孢菌素(staurosporine，以下簡稱 STU)，9 種 S 型蛋白質

激酶抑制劑對於抑制蛋白質激酶之選擇性均上升，例如本發明之化合物 2 僅抑制蛋白質激酶 CAMK2D (IC_{50} 值小於 500 nM)；以及

第 2 圖係顯示 S 型蛋白質激酶抑制劑之細胞試驗；測試本發明之化合物 4 對於胃癌細胞株 MKN-45 的抑制效果，結果顯示，其 IC_{50} 值為 1.6 μ M。

【實施方式】

以下係藉由特定的具體實施例說明本發明之實施方式，熟習此專業之人士可由本說明書所揭示之內容輕易地瞭解本發明之優點及功效。本發明亦可藉由其它不同之實施方式加以施行或應用，本說明書中的各項細節亦可基於不同觀點與應用，在不悖離本發明所揭示之精神下賦予不同之修飾與變更。

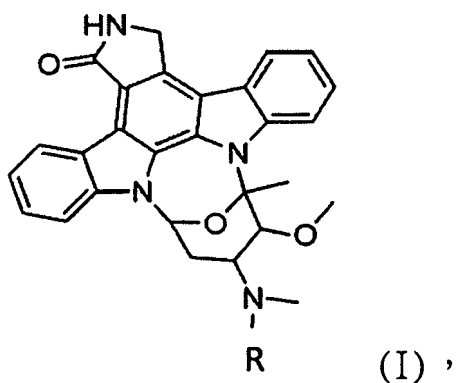
「烷基」之實例包括直鏈或分支鏈 C_{1-4} 烷基，例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。

「芳基」的實例包括 C_{6-18} (較佳 C_{6-10}) 芳基，例如：苯基、萘基(即 1-萘基、2-萘基)等。其較佳實例包括苯基。

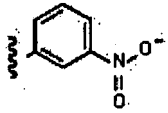
「 C_{5-10} 芳族雜環基」其實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基(即 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、四唑基、異噁唑基、噁唑基、呋吡基、異噻唑基、噻唑基、吡啶基(即 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并[c]噻吩基、吲哚基、異吲哚基、吲哚嗪基、

吡啶基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并異噁唑基、苯並噻唑基、1,2-苯并異噻唑基、噁吩基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、噻吩基、喹啉基、喹噁啉基、吡啶基、吡啶基、噻吩基、噻吩基等。其較佳實例包括吡咯基、咪唑基、噁唑基、三唑基(即 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、四唑基、吡啶基(即 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、苯并咪唑基等。

本發明提供一種式(I)化合物或其鹽：



其中，R 係選自由未經取代之 C_{1-4} 烷基、經 C_{6-18} 芳基或 $-OR^1$ 取代之 C_{1-4} 烷基及 $-C(=O)Z$ 所組成群組之至少一者；

R^1 係選自由氫、 C_{1-4} 烷基及  所組成群組之至少一者；

其中，Z 係 $-C(NH_2)CR^2$ ；以及

R^2 係選自由未經取代之苯基、經羥基或 C_{1-4} 烷氧基取代之苯基、未經取代之 C_{5-10} 環雜芳基、經 C_{1-4} 烷氧羰基取代之 C_{5-10} 環雜芳基、羧基及酯基所組成群組之至少一者。

根據本發明之一具體實施例，其中，該 C_{6-18} 芳基係雙

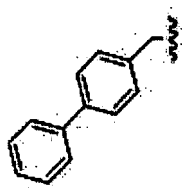
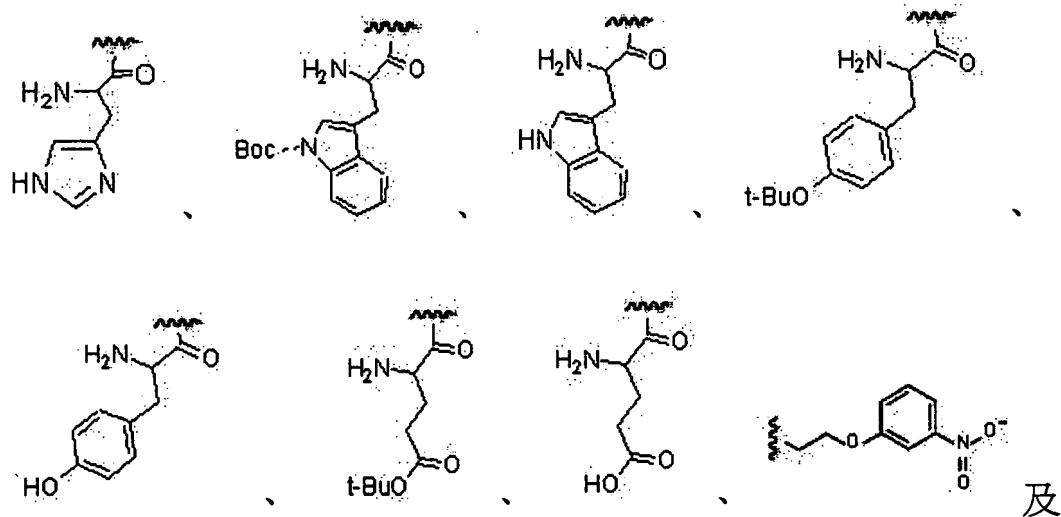
聯苯基。

根據本發明之一具體實施例，其中，該 C₁₋₄ 烷氧基係第三丁氧基。

根據本發明之一具體實施例，其中，該 C₁₋₄ 烷氧羰基係第三丁氧羰基。

根據本發明之一具體實施例，其中，該 C₅₋₁₀ 環雜芳基係咪唑基或異吲哚基。

根據本發明之一具體實施例，其中，該 R 係選自由下列所組成群組：



，其中 Boc 係第三丁氧羰基，t-Buo 係第三丁氧基。

根據本發明之一具體實施例，其中，該化合物係為 S 型蛋白質激酶抑制劑，其係與該蛋白質激酶之 ATP 結合位點及受質識別位點結合，用以抑制該蛋白質激酶。

根據本發明之一具體實施例，其中，該 S 型蛋白質激

酶係選自 LIMK1、ALK、PDPK1、AURKA、LCK、RET、PIM1、DYRK1A、MERTK、DAPK1、CHEK2、IRAK4、JAK2、GSK3B、CAMK2D、AKT1、PAK4、CLK1、BTK、KDR、FGFR1、CDK2、STK11、ABL1、GSG2、MAP2K1、OXSR1、MAP3K7、AXL、PRKACA、INSR、SRPK1、EGFR、MAPKAPK2、PLK1、STK16、RPS6KB1、STK4、FGFR2 及 RPS6KA5 所組成群組至少之一者。

根據本發明之一具體實施例，其中，本發明之化合物或其鹽係用於抑制癌細胞生長。

根據本發明之一具體實施例，其中，本發明之化合物或其鹽抑制胃癌細胞之 IC_{50} 值為 $1.0 \mu M$ 至 $2.0 \mu M$ 。

本發明復提供一種醫藥組成物，其包含本發明之式(I)之化合物或其鹽以及醫藥上可接受之載劑。根據本發明之一具體實施例，其中，為 S 型蛋白激酶抑制劑，且其用於治療癌症。該癌症為胃癌。

本發明提供一種本發明之式(I)化合物或其鹽的用途，其係用於製造蛋白激酶抑制劑之藥物。根據本發明之一具體實施例，該蛋白激酶抑制劑係 S 型蛋白激酶抑制劑。

本文中之術語「S 型蛋白激酶抑制劑」係意指能同時佔據蛋白質激酶受質識別位點與 ATP 結合位之抑制劑。

本文中之術語「R 基團」係意指以星形孢菌素(staurosporine，以下簡稱 STU)作為核心架構，於該星形孢菌素之 N 取代基位置再接上 R 基團。

本文中之術語「R 基團」係意指在 3D 結構上 R 基團

接出的第一個原子至 R 基團上任一原子之最遠直線距離，其測量方式使用 openbabel 軟體(openbabel: http://openbabel.org/wiki/Main_Page ; swiss pdb viewer: <http://spdbv.vital-it.ch/>)產生化合物 3D 結構，再使用 swiss pdb viewer 計算 R 基團接出的第一個原子至 R 基團上任一原子之最遠直線距離。

本發明提出之 S 型蛋白質激酶抑制劑具有高度選擇性，因為其同時與蛋白質激酶之 ATP 結合位點(ATP-binding site)及受質識別位點(substrate-recognition site)結合，其選擇性較僅佔據 ATP 結合位點的抑制劑高。本發明設計合成了 9 種 S 型蛋白質激酶抑制劑，其係以星形孢菌素作為核心架構，再加上模仿各該蛋白質激酶受質之物理化學特性之官能基，並設計以特定分子長度，使該 S 型蛋白質激酶抑制劑可同時佔據 ATP 結合位點(ATP binding site)及受質識別位點(substrate recognition site)，進而達到高選擇性抑制蛋白質激酶之效果。

根據本發明之一具體實施例，9 種 S 型蛋白質激酶抑制劑皆大幅提升對蛋白質激酶之選擇性，在測試的 40 種蛋白質激酶中，本發明所揭露之化合物 2 可抑制 1 種(2.5%)蛋白質激酶、化合物 4 抑制 11 種(27.5%)蛋白質激酶以及化合物 3 抑制 12 種(30%)蛋白質激酶，而 STU 則抑制高達 39 種(97.5%)蛋白質激酶。此外，本發明所揭露之化合物 4 可抑制 MKN-45 胃癌細胞株之生長，其 IC₅₀ 值為 1.6 μ M。此結果顯示，S 型蛋白質激酶抑制劑具有高選擇性且

能有效抑制腫瘤細胞株生長。

本發明進一步提供一種醫藥組成物，其包含本發明之式(I)之化合物或其鹽以及醫藥上可接受之載劑。

本發明化合物具有低毒性及可藉由與藥理上可接受的載劑等混合而呈醫藥組合物用於哺乳動物(例如：人類、小鼠、大鼠、兔、狗、貓、牛、馬、豬、猴)。

作為藥藥上可接受的載劑，可使用傳統上用作為配方材料的各種有機或無機載劑物質。該等被合併作為用於固體配方的賦形劑、潤滑劑、結合劑及崩解劑，用於液體配方的溶劑、溶解劑、懸浮劑、等滲劑、緩衝液、舒緩劑，及其類似者，以及如需要時可添加的配方添加劑(例如：防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、及其類似物)。

該醫藥組合物的劑型之實例包括口服製劑(例如：錠劑(包括糖衣錠、膜衣錠、舌下含錠、口服崩解錠)、膠囊(包括軟膠囊、微膠囊)、顆粒、粉末、片劑、糖漿、乳液、懸浮液、薄膜(例如：口服可崩解薄膜)及其類似物；以及腸外試劑(例如：注射液(例如：皮下注射液、靜脈注射液、肌肉注射液、腹腔注射液、點滴注射液)、丸劑、鼻製劑、肺製劑(吸入劑)及其類似物。

本發明再進一步提供一種包含如上述式(I)之化合物或其鹽的用途，係用於製造蛋白質激酶抑制劑之藥物，其中，該蛋白質激酶係為S型蛋白質激酶。

本發明將以下述實施例來作進一步說明，但應了解到該等實施例僅為例示說明之用，而不應被解釋為限制本發

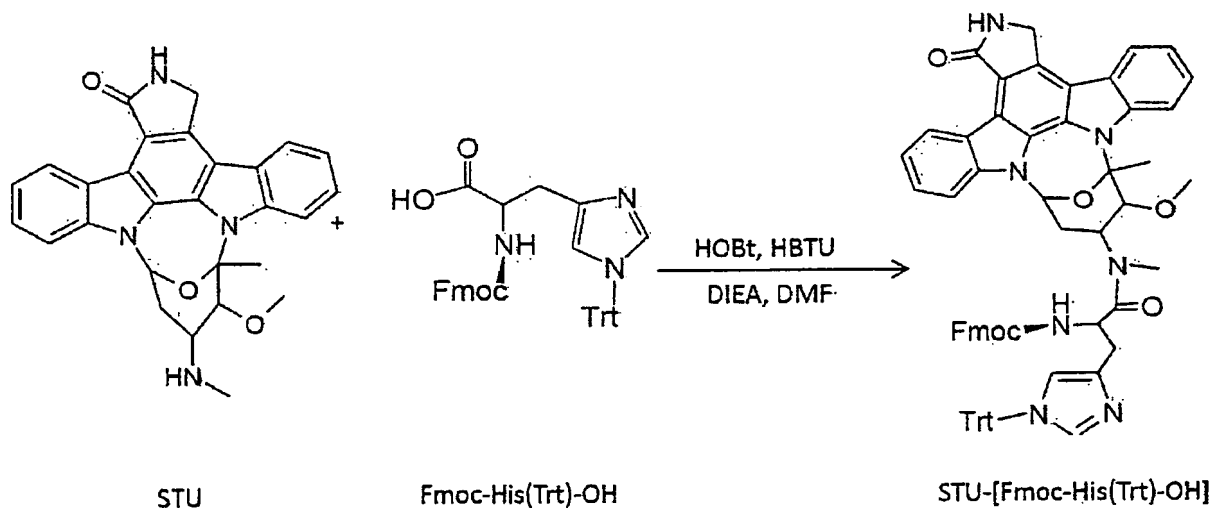
明的實施。

實施例 1 S 型蛋白質激酶抑制劑之設計及合成

首先，本發明依照不同蛋白質激酶受質之物理化學特性，以星形孢菌素(staurosporine，以下簡稱 STU)作為核心架構，並限定與該 STU 結合之官能基(亦即 R 基團)之長度為 5 至 12 Å，設計出 9 種之 S 型蛋白質激酶抑制劑，包括本發明所揭露之化合物 1 至化合物 9，使該 S 型蛋白質激酶抑制劑可與蛋白質激酶之 ATP 結合位點及受質識別位點結合，以達到選擇性抑制各該蛋白質激酶之效果。

一、化合物 1 之合成：

1. 化合物 STU-[Fmoc-His(Trt)-OH]之合成：



在冰浴下，將 50 毫克(mg) (0.11 毫莫耳(mmol))之 STU 及 99.6 mg (0.16 mmol)之組胺酸(簡稱 Fmoc-His(Trt)-OH)溶於 2 毫升(ml)二甲基甲醯胺(dimethylformamide，以下簡稱 DMF)溶液中，再加入 78 微升(μ l)的 N,N-二異丙基乙基胺(N,N-Diisopropylethylamine，以下簡稱 DIEA)，最後加入 36.5

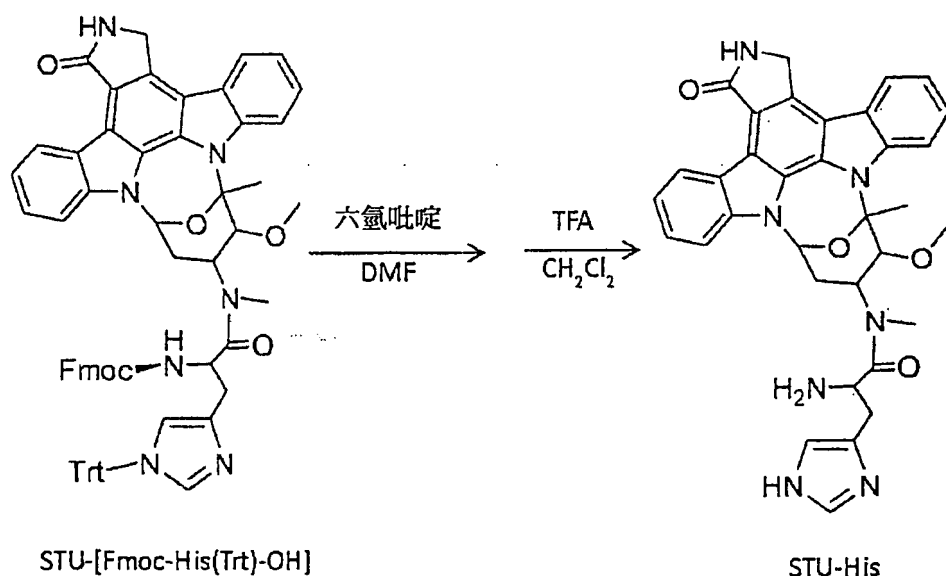
mg (0.27 mmol)之 1-羥基苯并三唑水合物

(1-Hydroxybenzotriazole hydrate, 以下簡稱 HOBt)與 106 mg (0.27 mmol)之 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎧-六氟-磷酸鹽

(O-Benzotriazole-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphate, 以下簡稱 HBTU), 製得一反應液, 使該反應物於冰浴下反應 30 分鐘, 接著將該反應物移至室溫下繼續反應 22 小時。以真空系統去除溶劑, 獲得一粗產物。接著, 使用高效能液相層析儀進行純化, 得到 21 mg 且產率為 18% 之 STU-[Fmoc-His(Trt)-OH]。

其中, 該高效能液相層析分析條件為: 將化合物 STU-[Fmoc-His(Trt)-OH]粗產物溶於二次水中, 使用 Supelco RP-C18 管柱 (5 μm , 4.6 \times 250 mm)進行純化, 再以 UV 偵測 (波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1%甲酸之去離子水 (A 溶液)及含 0.1%甲酸之甲醇 (B 溶液)。流速 1 ml/分鐘, 以 40%之 B 溶液沖提 7.5 分鐘, 再以梯度 40 至 60% 之 B 溶液進行沖提 7.5 分鐘, 最後以 100%之 B 溶液持續沖提 10 分鐘, 在滯留時間約 18.42 分鐘處有單一吸收峰, 此吸收峰即為化合物 STU-[Fmoc-His(Trt)-OH]。ESI-MS (m/z): 計算值為 1067.44, 實測值為 1068.8 [M+H]⁺。

2. 化合物 1 之合成:

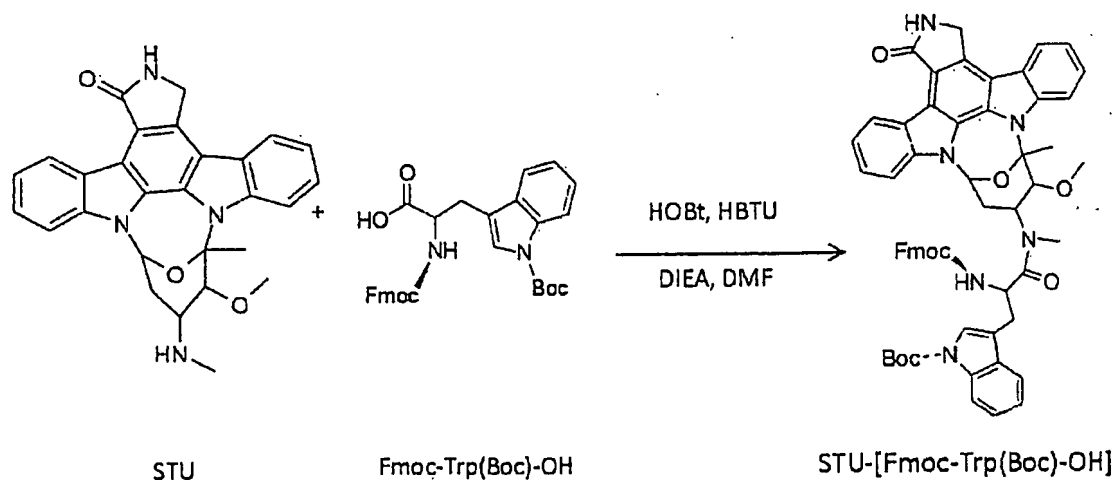


將 21 mg (0.02 mmol) 之化合物 STU-[Fmoc-His(Trt)-OH] 溶於 3.2 ml 之 DMF 溶液中，再加入 640 μ l 六氫吡啶 (piperidine)，於室溫下反應 2 小時。以真空系統去除溶劑，然後將其溶於 2ml 二氯甲烷(CH₂Cl₂)溶液中，再加入 1 ml 三氟乙酸(以下簡稱 TFA)，於冰浴下反應 30 分鐘，接著以真空系統去除溶劑，獲得一粗產物。使用高效能液相層析儀進行純化，得到 2.4 mg 且產率為 20% 之化合物 1。

其中，該高效能液相層析分析條件為：將所得之化合物 1 粗產物溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱(5 μ m, 4.6 \times 250 mm)進行純化，再以 UV 偵測(波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1% 甲酸之去離子水(A 溶液)及含 0.1% 甲酸之甲醇(B 溶液)。流速 1 ml/分鐘，以 50% 之 B 溶液沖提 5 分鐘，再以梯度 50 至 100% 之 B 溶液沖提 10 分鐘，最後以 100% 之 B 溶液持續沖提 10 分鐘，在滯留時間約 7.53 分鐘處有單一吸收峰，此吸收峰即為化合物 1。ESI-MS (m/z): 計算值為 603.26，實測值為 604.0[M+H]⁺。

二、化合物 2 與化合物 3 之合成

1. 化合物 STU-[Fmoc-Trp(Boc)-OH]之合成：

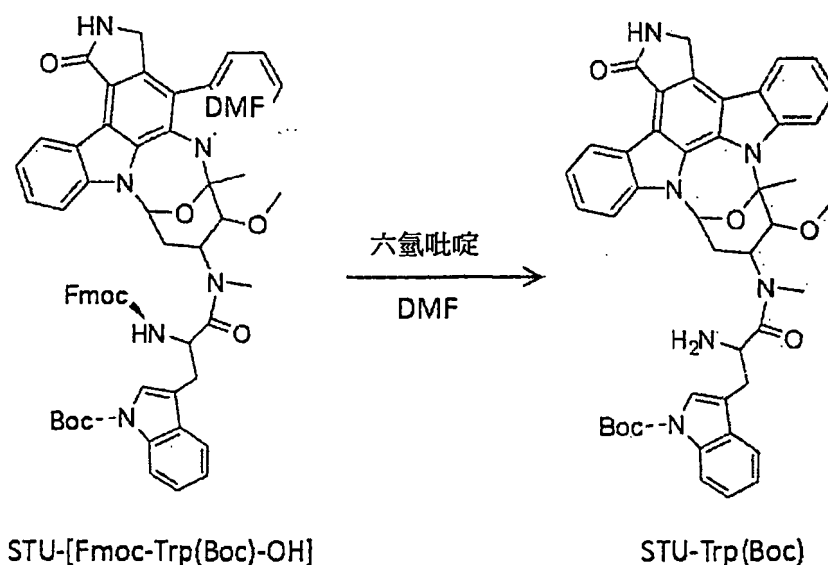


將 20 mg (0.04 mmol) 之 STU 及 34 mg (0.06 mmol) 之 Fmoc-Trp(Boc)-OH 溶於 2 ml 之 DMF 溶液中，再加入 31.2 μ l 的 DIEA，最後加入 14.4 mg (0.10 mmol) 之 HOBt 與 42.4 mg (0.105 mmol) 之 HBTU，製得一反應物，使其於冰浴下反應 30 分鐘，再將反應物移至室溫下繼續反應 22 小時。以真空系統去除溶劑，獲得一粗產物，使用高效能液相層析儀進行純化，得到 20 mg 且產率為 48% 之化合物 STU-[Fmoc-Trp(Boc)-OH]。

其中，該高效能液相層析分析條件為：將所得之化合物 STU-[Fmoc-Trp(Boc)-OH] 粗產物溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱 (5 μ m, 4.6 \times 250 mm) 進行純化，再以 UV 偵測(波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1% 甲酸之去離子水(A 溶液)及含 0.1% 甲酸之甲醇(B 溶液)。流速 1 ml/分鐘，以 40% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，再以梯度 40 至 60% 的 B 溶液沖提 7.5 分鐘，最後以 100% 之 B 溶液沖提 10 分鐘，在滯留時間約 19.27 分鐘處有單一吸收峰，此

吸收峰即為化合物 STU-[Fmoc-Trp(Boc)-OH]。ESI-MS(m/z):
計算值為 974.4,實測值為 975.5 $[M+H]^+$ 。

2. 化合物 2 之合成：

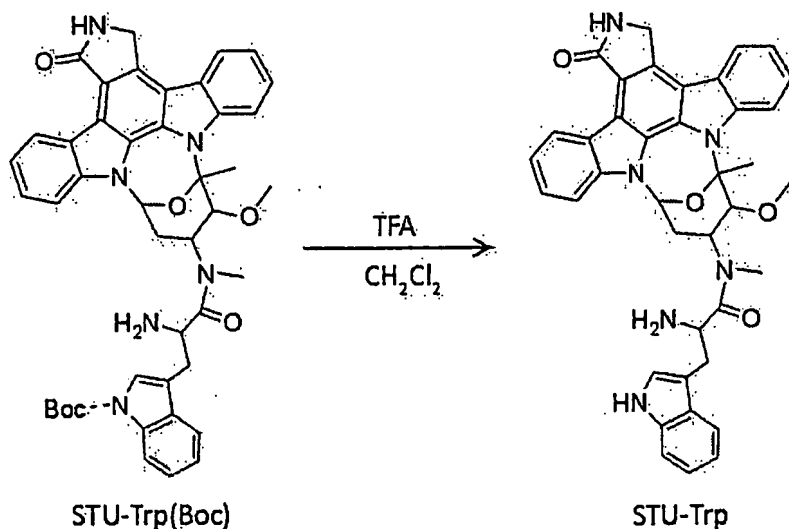


將 20 mg(0.02 mmol)之化合物 STU-[Fmoc-Trp(Boc)-OH] 溶於 2 ml 之 DMF 溶液中，再加入 400 μ l 六氫吡啶，於室溫下反應 2 小時。以真空系統去除溶劑，獲得一粗產物，使用高效能液相層析儀進行純化，得到 9.7 mg 且產率為 64%之化合物 2。

其中，該高效能液相層析分析條件為：將所得之化合物 2 粗產物溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱(5 μ m, 4.6 \times 250 mm)進行純化，以 UV 偵測(波長為 254 nm 與 300 nm)，移動相溶液為含 0.1%甲酸之去離子水(A 溶液)及含 0.1%甲酸之甲醇(B 溶液)。流速 1 ml/分鐘，以 40%之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，再以梯度 40 至 60%之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，最後以 100%之 B 溶液繼續沖提 10 分鐘，在滯留時間約 16.68 分鐘處有單一吸收峰，此吸收峰即為化合物 2。

ESI-MS(m/z):計算值為 752.3，實測值為 753.3 $[M+H]^+$ 。

3. 化合物 3 之合成：

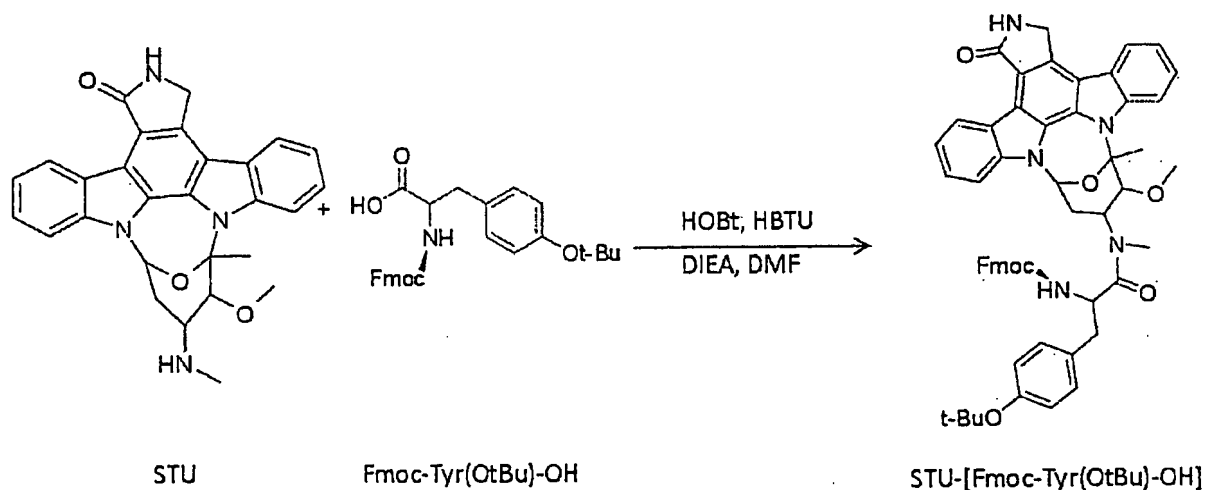


將 7 mg (0.01 mmol)之化合物 2 溶於 1 ml 二氯甲烷溶液中，加入 1 ml 三氟乙酸，於冰浴下反應 30 分鐘。以真空系統去除溶劑，獲得一粗產物，使用高效能液相層析儀進行純化，得到 2.4 mg 且產率為 37%之化合物 3。

其中，該高效能液相層析分析條件為：將所得之化合物 3 粗產物溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱(5 μm ，4.6 \times 250 mm)進行純化，再以 UV 偵測(波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1%甲酸之去離子水(A 溶液)及含 0.1%甲酸之甲醇(B 溶液)。流速 1 ml/分鐘，以 40%之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，再以梯度 40 至 60%之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，最後以 100%之 B 溶液繼續沖提 10 分鐘，在滯留時間約 14.35 分鐘處有單一吸收峰，此吸收峰即為化合物 3。ESI-MS(m/z):計算值為 652.3，實測值為 651.2 $[M-H]^-$ 。

三、化合物 4 及化合物 5 之合成：

1. 化合物 STU-[Fmoc-Tyr(OtBu)-OH]之合成：

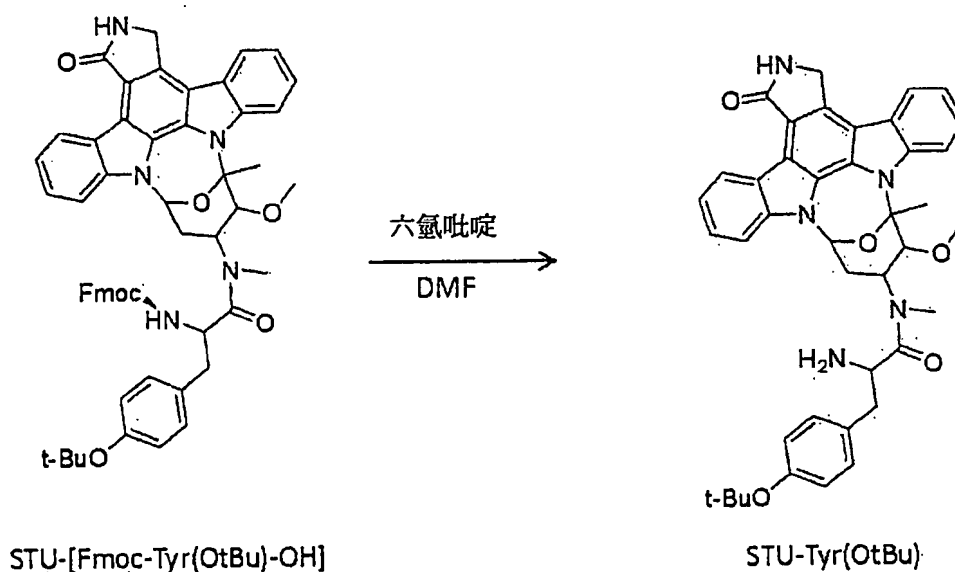


將 20 mg (0.04 mmol) 之 STU、29.6 mg (0.06 mmol) 之 Fmoc-Tyr(OtBu)-OH 溶於 2 ml 之 DMF 溶液中，再加入 31.2 μ l 的 DIEA，最後加入 14.4 mg (0.10 mmol) 之 HOBt 與 42.4 mg (0.105 mmol) 之 HBTU，製得一反應物，使其於冰浴下反應 30 分鐘，接著將反應物移至室溫下繼續反應 22 小時。以真空系統去除溶劑，獲得一粗產物，以高效能液相層析儀進行純化，得到 24.1 mg 且產率為 62% 之化合物 STU-[Fmoc-Tyr(OtBu)-OH]。

其中，該高效能液相層析分析條件為：將化合物 STU-[Fmoc-Tyr(OtBu)-OH] 粗產物溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱 (5 μ m, 4.6 \times 250 mm) 進行純化，再以 UV 偵測 (波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1% 甲酸之去離子水 (A 溶液) 及含 0.1% 甲酸之甲醇 (B 溶液)。流速 1 ml/分鐘，以 40% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，再以梯度 40 至 60% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，最後以 100% 之 B 溶液持續沖提 10 分鐘，在滯留時間約 18.65 分鐘處有單一吸收峰，此吸收峰即為化合物 STU-[Fmoc-Tyr(OtBu)-OH]。

ESI-MS(m/z):計算值為 907.4，實測值為 908.5 $[M+H]^+$ 。

2. 化合物 4 之合成：

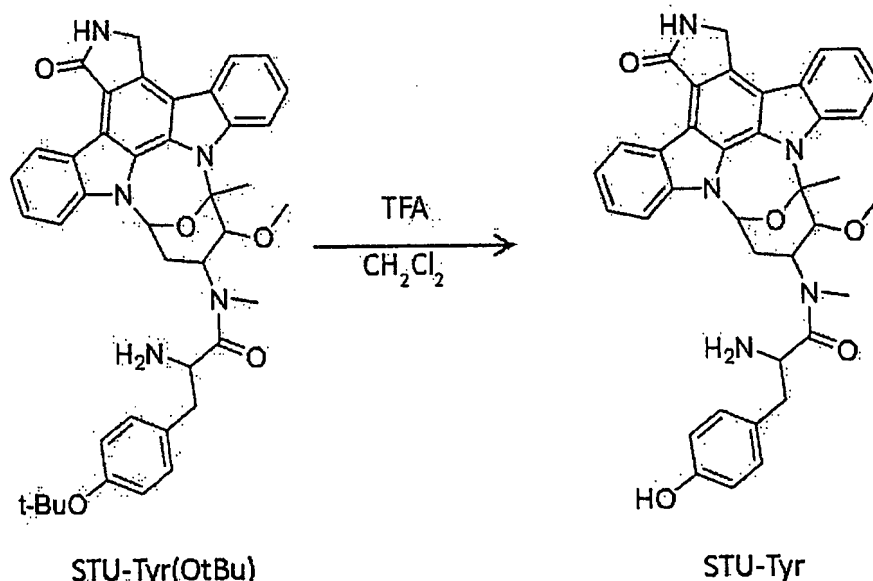


將 24 mg (0.026 mmol)之化合物

STU-[Fmoc-Tyr(OtBu)-OH]溶於 2 ml 之 DMF 溶液中，再加入 400 μ l 六氫吡啶，於室溫下反應 2 小時。以真空系統去除溶劑，獲得一粗產物，再使用高效能液相層析儀進行純化，得到 12.6 mg 且產率為 71%之化合物 4。

其中，該高效能液相層析分析條件為：將所得之化合物 4 粗產物溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱(5 μ m, 4.6 \times 250 mm)進行純化，再以 UV 偵測(波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1%甲酸之去離子水(A 溶液)及含 0.1%甲酸之甲醇(B 溶液)。流速 1 ml/分鐘，以 40%之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，再以梯度 40 至 60%之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，最後以 100%之 B 溶液持續沖提 10 分鐘，在滯留時間約 14.70 分鐘處有單一吸收峰，此吸收峰即為化合物 4。ESI-MS(m/z):計算值為 685.3，實測值為 686.5 $[M+H]^+$ 。

3. 化合物 5 之合成：

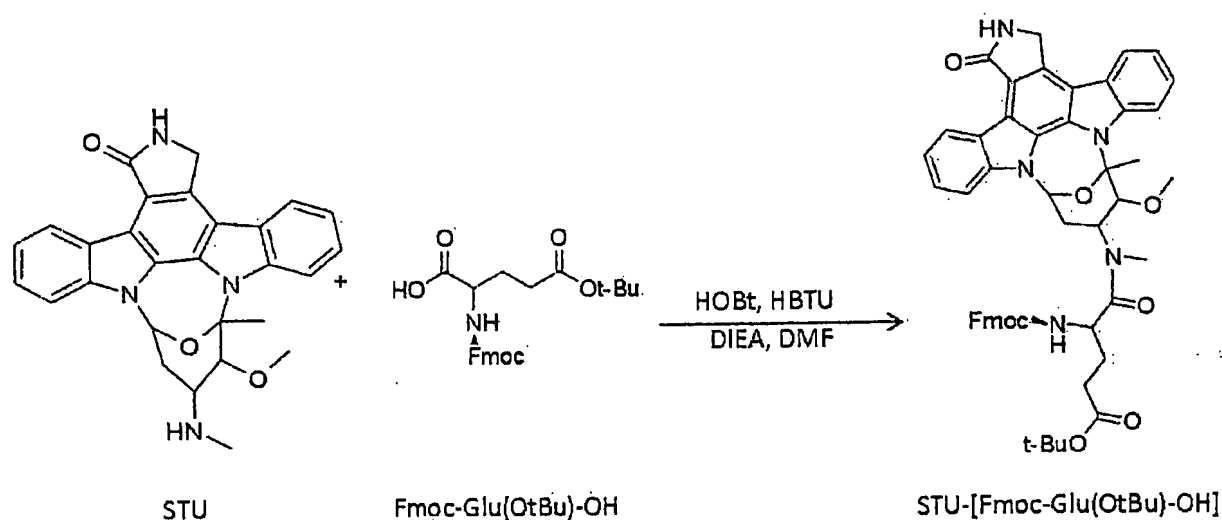


將 9 mg (0.013 mmol) 之化合物 4 溶於 1 ml 二氯甲烷溶液中，加入 1 ml 三氟乙酸，於冰浴下反應 30 分鐘，再以真空系統去除溶劑，獲得一粗產物。使用高效能液相層析儀進行純化，得到 5.2 mg 且產率為 62% 之化合物 5。

其中，該高效能液相層析分析條件為：將所得之化合物 5 粗產物溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱 (5 μm , 4.6 \times 250 mm) 進行純化，再以 UV 偵測 (波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1% 甲酸之去離子水 (A 溶液) 及含 0.1% 甲酸之甲醇 (B 溶液)。流速 1 ml/分鐘，以 40% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，再以梯度 40 至 60% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，最後以 100% 之 B 溶液持續沖提 10 分鐘，在滯留時間約 7.64 分鐘處有單一吸收峰，此吸收峰即為化合物 5。ESI-MS (m/z): 計算值為 629.3，實測值為 630.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

四、化合物 6 及化合物 7 之合成：

1. 化合物 STU-[Fmoc-Glu(OtBu)-OH] 之合成：

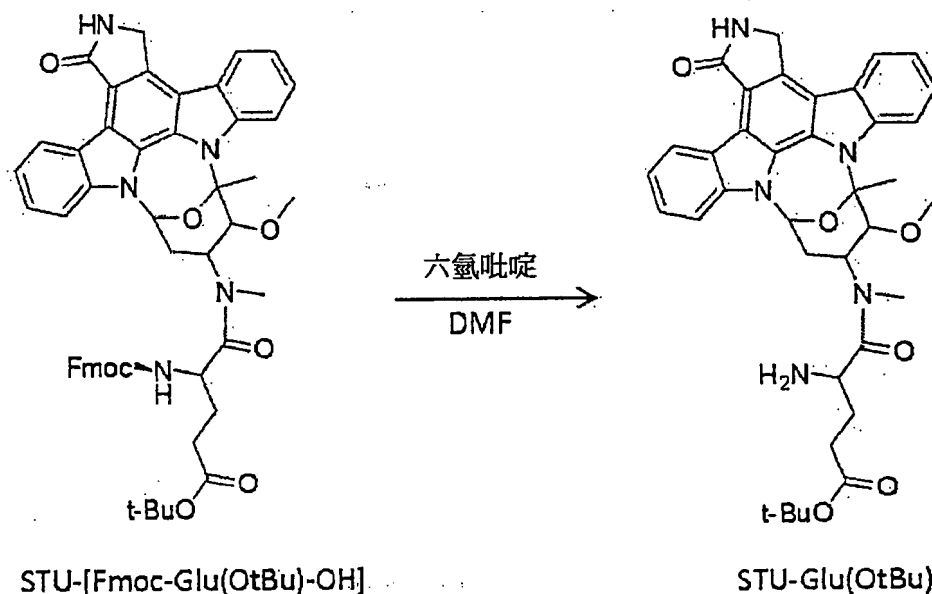


將 30 mg (0.064 mmol) 之 STU 及 41 mg (0.10 mmol) 之 Fmoc-Glu(OtBu)-OH 溶於 2 ml 之 DMF 溶液中，再加入 46.8 μ l 的 DIEA，最後加入 21.9 mg (0.10 mmol) 之 HOBt 與 61.2 mg (0.105 mmol) 之 HBTU，製得一反應物，使其於冰浴下反應 30 分鐘，接著移至室溫下繼續反應 22 小時。以真空系統去除溶劑，獲得一粗產物，再使用高效能液相層析儀進行純化，得到 20.3 mg 且產率為 36% 之化合物 STU-[Fmoc-Glu(OtBu)-OH]。

其中，該高效能液相層析分析條件為：將化合物 STU-[Fmoc-Glu(OtBu)-OH] 粗產物溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱 (5 μ m, 4.6 \times 250 mm) 進行純化，再以 UV 偵測 (波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1% 甲酸之去離子水 (A 溶液) 及含 0.1% 甲酸之甲醇 (B 溶液)。流速 1 ml/分鐘，以 40% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，再以梯度 40 至 60% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，最後以 100% 之 B 溶液持續沖提 10 分鐘，在滯留時間約 18.26 分鐘處有單一吸收峰，此吸收峰即為化合物 STU-[Fmoc-Glu(OtBu)-OH]。

ESI-MS(m/z):計算值為 873.4, 實測值為 874.3 $[M+H]^+$ 。

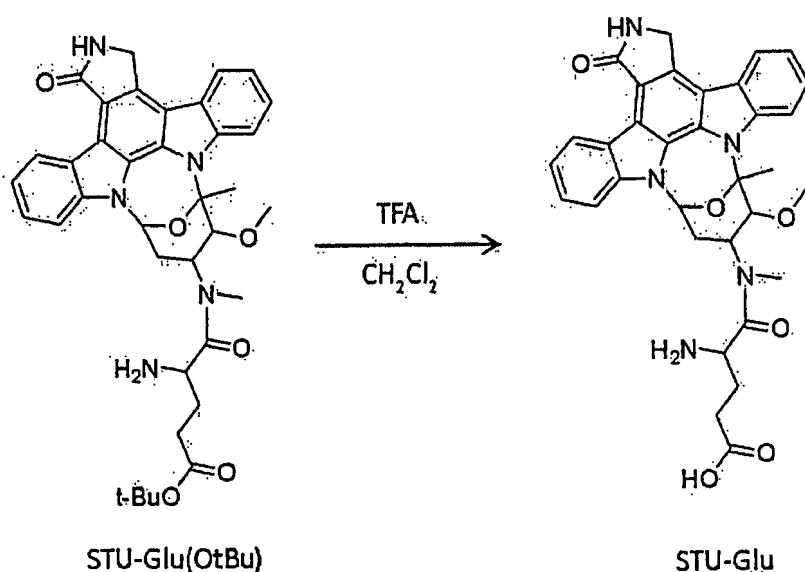
2. 化合物 6 之合成：



將 20 mg (0.023 mmol)之化合物

STU-[Fmoc-Glu(OtBu)-OH]溶於 2 ml 之 DMF 溶液中，再加入 400 μ l 六氫吡啶，於室溫下反應 2 小時。以真空系統去除溶劑，獲得一粗產物，再使用高效能液相層析儀進行純化，得到 10.1 mg 且產率為 67%之化合物 6 其中，該高效能液相層析分析條件為：將所得之化合物 6 粗產物溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱(5 μ m, 4.6 \times 250 mm)進行純化，再以 UV 偵測(波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1%甲酸之去離子水(A 溶液)及含 0.1%甲酸之甲醇(B 溶液)，流速 1 ml/分鐘，以 40%之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，再以梯度 40 至 60%之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，最後以 100%之 B 溶液持續沖提 10 分鐘，在滯留時間約 14.38 分鐘處有單一吸收峰，此吸收峰即為化合物 6。ESI-MS(m/z):計算值為 651.3, 實測值為 652.2 $[M+H]^+$ 。

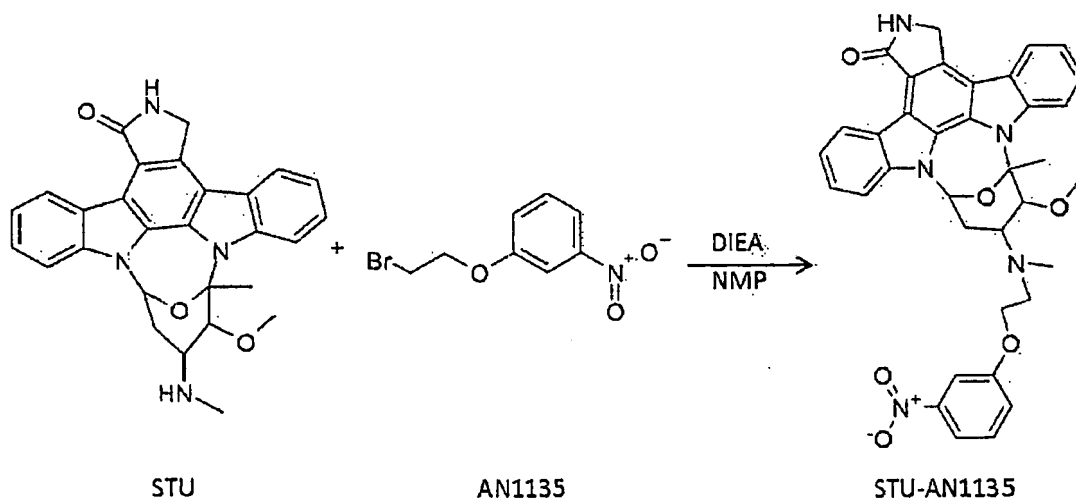
3. 化合物 7 之合成：



將 6.5 mg (0.01 mmol) 之化合物 6 溶於 1 ml 二氯甲烷溶液中，加入 1 ml 三氟乙酸，於冰浴下反應 30 分鐘，再以真空系統去除溶劑，獲得一粗產物。使用高效能液相層析儀進行純化，得到 2 mg 且產率為 33.6% 之化合物 7。

其中，該高效能液相層析分析條件為：將所得之化合物 7 粗產物溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱 (5 μm , 4.6 \times 250 mm) 進行純化，再以 UV 偵測 (波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1% 甲酸之去離子水 (A 溶液) 及含 0.1% 甲酸之甲醇 (B 溶液)。流速 1 ml/分鐘，以 40% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，再以梯度 40 至 60% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，最後以 100% 之 B 溶液持續沖提 10 分鐘，在滯留時間約 6.13 分鐘處有單一吸收峰，此吸收峰即為化合物 7。ESI-MS (m/z): 計算值為 595.2，實測值為 596.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

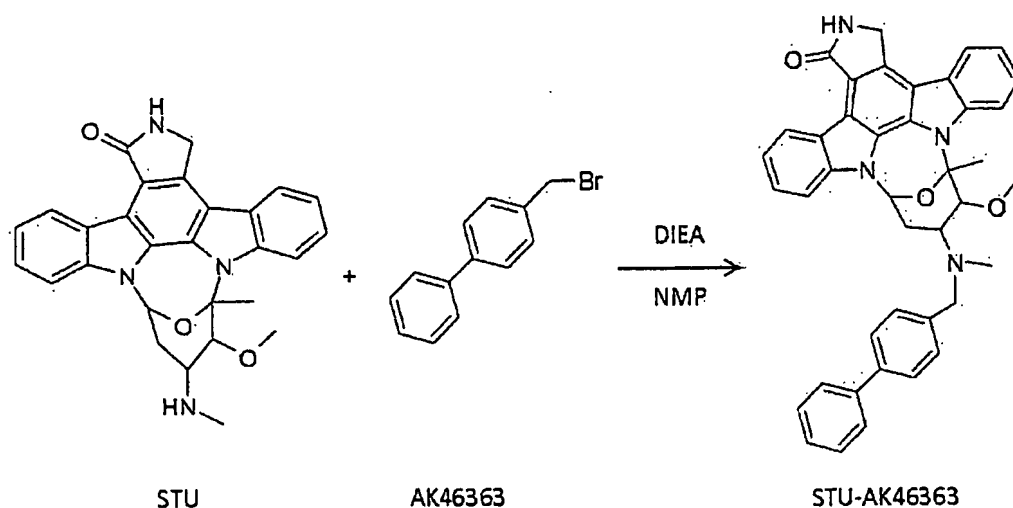
五、化合物 8 之合成：



將 39.1 mg (0.083 mmol) 之 STU 溶於 300 μ l 之 N-甲基吡咯烷酮 (N-Methylpyrrolidinone, 以下簡稱 NMP) 溶液中, 再加入 53 μ l 之 DIEA 與 70.3 mg (0.29 mmol) 之 1-(2-溴乙氧基)-3-硝基苯 (以下簡稱 AN1135), 製得一反應物, 使其於 40°C 下反應 108 小時。反應結束後, 以二氯甲烷及水進行萃取, 收集有機層後利用高效能液相層析法進行純化, 並以二氯甲烷: 甲醇 = 20:1 之比例沖提。收集沖提液後, 以減壓濃縮抽乾, 得到 24.5 mg 且產率為 47% 之化合物 8。

其中, 該高效能液相層析分析條件為: 將所得之化合物 8 溶於二次水中, 使用 Supelco RP-C18 管柱 (5 μ m, 4.6 \times 250 mm) 進行純化, 再以 UV 偵測 (波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1% 甲酸之去離子水 (A 溶液) 及含 0.1% 甲酸之甲醇 (B 溶液)。流速 1 ml/分鐘, 以 40% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘, 再以梯度 40 至 60% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘, 最後以 100% 之 B 溶液持續沖提 10 分鐘, 在滯留時間約 12.41 分鐘處有單一吸收峰, 此吸收峰即為化合物 8。ESI-MS (m/z): 計算值為 631.5, 實測值為 632.2 [M+H]⁺。

六、化合物 9 之合成：

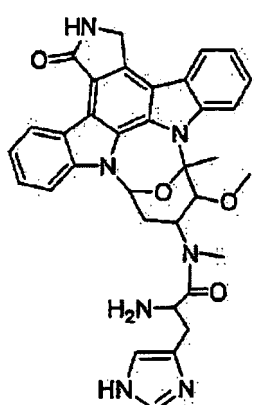
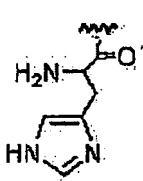
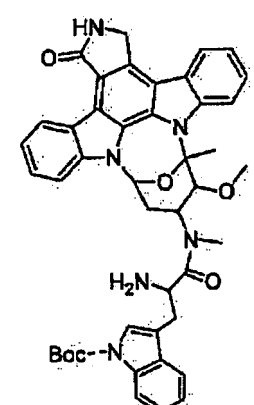
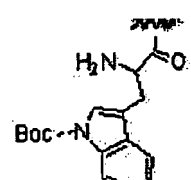
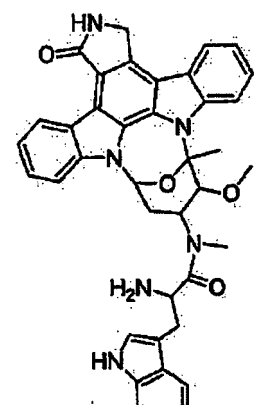
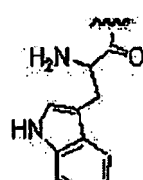


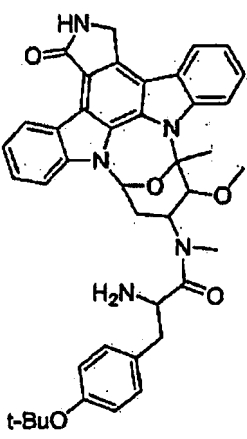
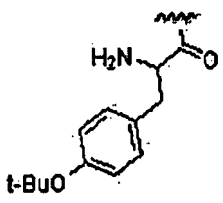
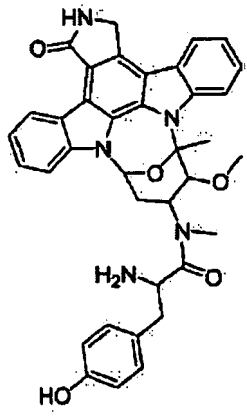
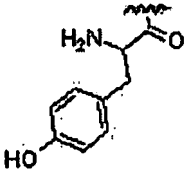
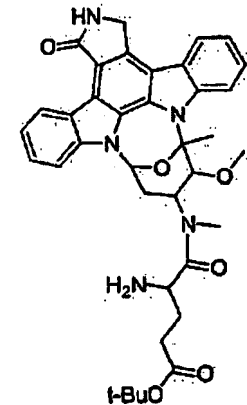
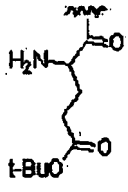
將 37.9 mg (0.081 mmol) 之 STU 溶於 500 μ l 之 NMP 溶液中，再加入 27 μ l 之 DIEA 與 29.5 mg (0.12 mmol) 之 4-溴甲基-1,1'-聯苯(以下簡稱 AK46363)，製得一反應物，將其置於室溫下反應 24 小時。反應結束後，以二氯甲烷及水進行萃取，收集有機層後利用高效能液相層析法進行純化，並以二氯甲烷:甲醇=20:1 之比例沖提。收集沖提液後，以減壓濃縮抽乾，得到 12.8mg 且產率為 25% 之化合物 9。

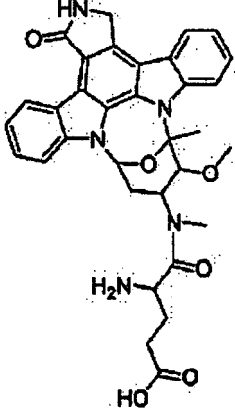
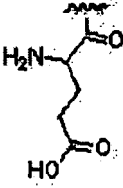
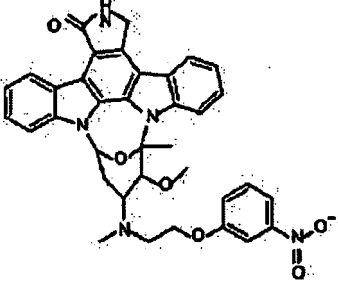
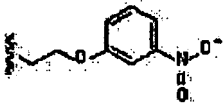
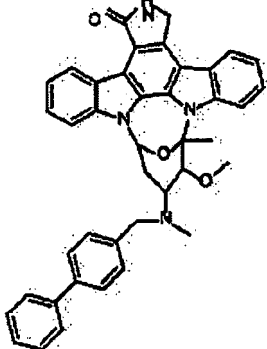
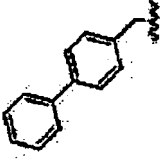
其中，該高效能液相層析分析條件為：將所得之化合物 9 溶於二次水中，使用 Supelco RP-C18 管柱(5 μ m, 4.6 \times 250 mm)進行純化，再以 UV 偵測(波長為 254 nm 與 300 nm)。移動相溶液為含 0.1% 甲酸之去離子水(A 溶液)及含 0.1% 甲酸之甲醇(B 溶液)。流速 1 ml/分鐘，以 40% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，再以梯度 40 至 60% 之 B 溶液沖提 7.5 分鐘，最後以 100% 之 B 溶液持續沖提 10 分鐘，在滯留時間約 12.45 分鐘處有單一吸收峰，此吸收峰即為化合物 9。ESI-MS(m/z): 計算值為 632.58，實測值為 633.2[M+H]⁺。

如下表 1 所示，係本發明式 (I) 化合物之實例，並概述本發明所合成之化合物 1 至化合物 9 的化合物結構式、R 基團種類、R 基團長度及分子量大小。

表 1 本發明之式 (I) 化合物的實例

編號	結構	R 基團	R 基團長度 (Å)	MS (m/z)
化合物 1			6.7	$[M+H]^+ = 604.0$
化合物 2			10.7	$[M+H]^+ = 753.3$
化合物 3			8.3	$[M+H]^+ = 651.2$

<p>化合物 4</p>			<p>10.7</p>	<p>$[M+H]^+=686.5$</p>
<p>化合物 5</p>			<p>8.5</p>	<p>$[M+H]^+=630.1$</p>
<p>化合物 6</p>			<p>9.3</p>	<p>$[M+H]^+=652.2$</p>

化合物 7			7.0	$[M+H]^+=596.0$
化合物 8			9.5	$[M+H]^+=632.2$
化合物 9			9.2	$[M+H]^+=633.2$

實施例 2 S 型蛋白質激酶抑制劑對於不同蛋白質激酶具有選擇性抑制效果

本發明測試所合成的 9 種 S 型蛋白質激酶抑制劑(包括化合物 1 至化合物 9)對於不同蛋白質激酶之抑制效果。

首先，由本發明之嵌合結果(docking results)顯示 S 型蛋白質激酶抑制劑可與蛋白質激酶之 ATP 結合位點與受質識別位點結合。其中，本發明之化合物 7 可分別與蛋白質激酶 INSR(以下簡稱 INSR)中帶正電之 K1085 及 R1089 部位

形成氫鍵及靜電；本發明之化合物 1 可與蛋白質激酶 AKT1(以下簡稱 AKT1)中受質結合點之精胺酸(arginine)部分結合，並與 AKT1 之 E234、F236、E278 及 D439 部分產生交互作用；本發明之化合物 2 及化合物 8 可與蛋白質激酶 CAMK2D(以下簡稱 CAMK2D)中之 E97、F99 及 E100 部分產生交互作用，亦可與蛋白質激酶 PDPK1(以下簡稱 PDPK1)中之 E166、L168、R172 及 E209 部分進行交互作用。

藉由 Reaction Biology Corp.

(<http://www.reactionbiology.com>)所提供的 Kinase Profiler 服務進行 9 種 S 型蛋白質激酶抑制劑抗 40 種蛋白質激酶的數據分析，分別以 9 種濃度為 500 nM 的 S 型蛋白質激酶抑制劑測試(亦即本發明之化合物 1 至 9)，以剩餘激酶活性的百分比作為衡量 S 型蛋白質激酶抑制劑的抑制能力。若剩餘激酶活性的百分比小於或等於 50%，則認為 S 型蛋白質激酶抑制劑可抑制該蛋白質激酶。該測試結果顯示 S 型蛋白質激酶抑制劑係為選擇性抑制劑，如下表 2 及第 1 圖結果所示，其中，本發明之化合物 2、化合物 4 及化合物 3 分別抑制了 1 種、11 種及 12 種蛋白質激酶，在 40 種測試之蛋白質激酶中所占比率分別為 2.5%、27.5%及 30%，而 STU 抑制了 39 種蛋白質激酶，所占比率為 97.5%。因此確認 S 型蛋白質激酶抑制劑係為一種具選擇性之新型蛋白激酶抑制劑。

表 2、9 種 S 型蛋白質激酶抑制劑抗 40 種蛋白質激酶的分析結果

編號	蛋白質激酶	STU	化合物 1	化合物 7	化合物 6	化合物 5	化合物 4	化合物 3	化合物 2	化合物 9	化合物 8
1	LIMK1	-0.6	18.8	1.4	39.5	46.9	66.9	90.1	103.4	56.5	49.9
2	ALK	-0.3	3.3	4.7	44.7	29.1	56.7	63.1	85.4	17.6	19.5
3	PDPK1	-1.8	0.5	0.5	3.4	2.0	13.3	13.9	81.0	2.7	4.7
4	AURKA	0.2	2.1	0.9	5.3	4.9	19.7	23.2	86.2	11.2	12.1
5	LCK	0.5	2.1	3.0	44.0	11.5	68.8	46.3	97.0	14.0	24.0
6	RET	0.6	6.0	1.6	34.2	21.3	63.0	53.7	101.4	14.8	16.2
7	PIM1	0.6	2.4	2.5	43.0	3.0	44.2	21.7	88.9	21.8	24.6
8	DYRK1A	0.6	0.4	0.6	13.8	0.6	17.8	27.7	88.6	18.5	25.3
9	MERTK	1.1	26.7	40.4	85.2	69.2	88.1	83.9	96.8	52.3	63.1
10	DAPK1	1.9	26.0	26.2	101.2	105.4	96.4	108.3	107.1	115.6	89.8
11	CHEK2	1.6	30.3	47.2	82.7	73.2	80.4	78.2	95.8	37.7	46.7
12	IRAK4	1.6	33.4	46.8	63.5	85.9	87.4	71.2	100.8	26.6	27.9
13	JAK2	0.8	4.4	1.5	39.6	19.4	36.4	43.7	70.0	4.4	5.2
14	GSK3B	2.3	17.9	9.6	79.7	29.4	86.6	83.4	94.2	46.6	51.8
15	CAMK2D	0.4	2.0	2.3	12.7	10.1	6.7	16.3	16.1	1.1	0.3
16	AKT1	3.8	19.6	31.5	67.5	66.8	79.6	90.6	97.6	46.9	52.3
17	PAK4	4.8	40.2	38.4	80.8	53.3	95.2	101.5	110.3	91.8	99.9
18	CLK1	4.5	15.9	32.3	86.6	29.6	98.6	83.9	107.4	73.7	74.8
19	BTK	3.6	13.9	11.9	43.6	37.8	65.4	62.8	90.6	55.8	53.9

20	KDR	3.7	6.5	5.4	42.4	16.3	50.8	50.5	101.6	43.6	43.3
21	FGFR1	3.0	5.1	3.2	29.5	16.6	53.3	46.6	101.0	25.7	30.1
22	CDK2	3.9	16.5	19.3	55.0	56.9	57.5	68.0	76.6	8.2	12.3
23	STK11	9.5	88.7	79.9	104.3	101.7	112.7	105.5	106.0	91.9	100.8
24	ABL1	9.3	77.6	68.0	97.6	104.5	106.7	107.1	109.3	84.9	92.5
25	GSG2	9.0	69.9	69.9	88.0	89.5	101.8	98.6	109.6	87.8	89.8
26	MAP2K1	11.5	79.8	74.1	100.7	103.1	110.4	106.6	104.7	66.1	72.0
27	OXSR1	15.8	106.2	100.3	111.2	109.4	110.1	110.7	115.9	94.7	101.6
28	MAP3K7	9.5	37.5	27.8	84.2	70.7	98.6	93.3	103.4	69.4	63.5
29	AXL	8.8	35.4	26.8	60.9	60.3	77.2	85.1	100.0	37.6	46.3
30	PRKACA	10.4	13.9	18.6	40.8	32.6	38.3	65.9	81.1	24.6	26.4
31	INSR	16.2	23.1	32.8	72.3	69.1	84.8	93.6	97.9	79.1	83.1
32	SRPK1	17.7	24.4	38.9	65.3	61.1	85.0	80.8	95.7	78.5	78.3
33	EGFR	23.5	30.5	82.2	107.6	93.1	108.4	95.4	109.5	96.2	102.2
34	MAPKAP K2	27.6	73.3	91.8	105.4	95.3	108.4	104.1	106.1	92.5	94.6
35	PLK1	26.5	93.8	80.9	103.5	99.2	104.1	99.7	97.9	95.9	97.7
36	STK16	52.5	59.0	51.6	94.0	86.7	99.8	101.3	104.6	103.2	94.0
37	RPS6KB1	7.8	7.9	9.2	15.0	11.8	15.2	25.2	72.4	11.1	11.8
38	STK4	5.5	1.8	1.9	6.0	5.5	12.0	10.9	72.8	1.5	2.7
39	FGFR2	6.5	9.8	9.2	26.5	21.7	43.2	45.8	88.4	26.5	31.4
40	RPS6KA5	1.1	1.7	1.8	3.3	2.4	1.6	8.6	61.4	5.2	7.4

實施例 3 S 型蛋白質激酶抑制劑可降低胃癌細胞之存活率

先前研究發現蛋白質激酶 FGFR2(以下簡稱 FGFR2)在胃癌細胞中過度表現，而本發明之化合物 4 對於 FGFR2 具有抑制效果，故本發明測試化合物 4 抑制胃癌細胞之效果。將胃癌細胞株 MKN-45 培養於 96 孔盤中(每孔細胞數約為 1×10^4 個細胞)，待細胞貼附後置換成不含血清之培養液並加入不同濃度之藥物(40 至 $0.039 \mu\text{M}$)，經 37°C 培養 24 小時後以 PBS 清洗三次，再加入 MTT 培養液與細胞反應，經過兩個小時出現紫色結晶後，加入 DMSO ($50 \mu\text{L}$) 中止反應。以吸收光微量盤分光光譜儀(ELISA reader)，取波長 570 nm 的吸收值，將個別得到的吸光值減去空白數值後除以控制組的數值以計算百分比，即為細胞存活率。此實驗進行三次以得平均數值及標準差。如第 2 圖結果顯示，本發明之化合物 4 對於抑制胃癌細胞株 MKN-45(過度表現 FGFR2 者)之 IC_{50} 值為 $1.6 \mu\text{M}$ 。

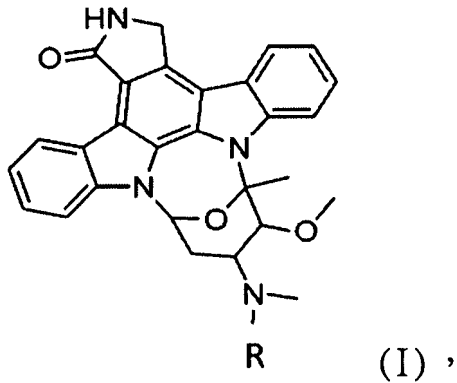
上述實施例僅例示性說明本發明之原理及其功效，而非用於限制本發明。任何熟習此項專業之人士均可在不違背本發明之精神及範疇下，對上述實施例進行修飾與改變。因此，舉凡所屬技術領域中具有此項專業知識者，在未脫離本發明所揭示之精神與技術原理下所完成之一切等效修飾或改變，仍應由後述之申請專利範圍所涵蓋。

【符號說明】

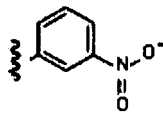
無。

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其鹽：



其中，R 係選自由未經取代之 C₁₋₄ 烷基、經 C₆₋₁₈ 芳基或 -OR¹ 取代之 C₁₋₄ 烷基及 -C(=O)Z 所組成群組之至少一者；

R¹ 係選自由氫、C₁₋₄ 烷基及  所組成群組之

至少一者；

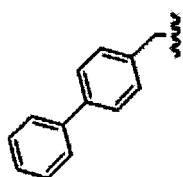
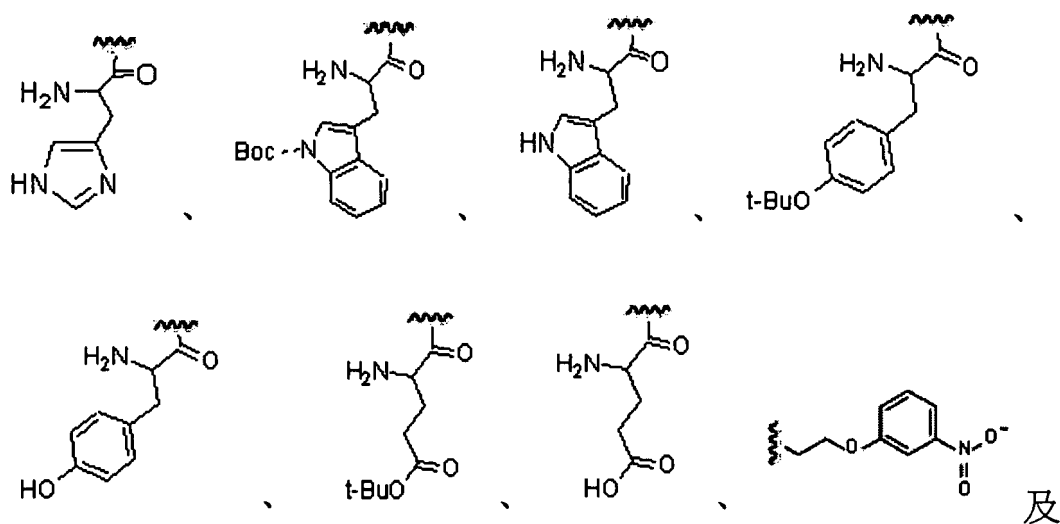
其中，Z 係 -C(NH₂)CR²；以及

R² 係選自由未經取代之苯基、經羥基或 C₁₋₄ 烷氧基取代之苯基、未經取代之 C₅₋₁₀ 環雜芳基、經 C₁₋₄ 烷氧羰基取代之 C₅₋₁₀ 環雜芳基、羧基及酯基所組成群組之至少一者。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，該 C₆₋₁₈ 芳基係雙聯苯基。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，該 C₁₋₄ 烷氧基係第三丁氧基。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，

該 C₁₋₄ 烷氧羰基係第三丁氧羰基。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，該 C₅₋₁₀ 環雜芳基係咪唑基或異吲哚基。
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，該 R 係選自由下列所組成群組：



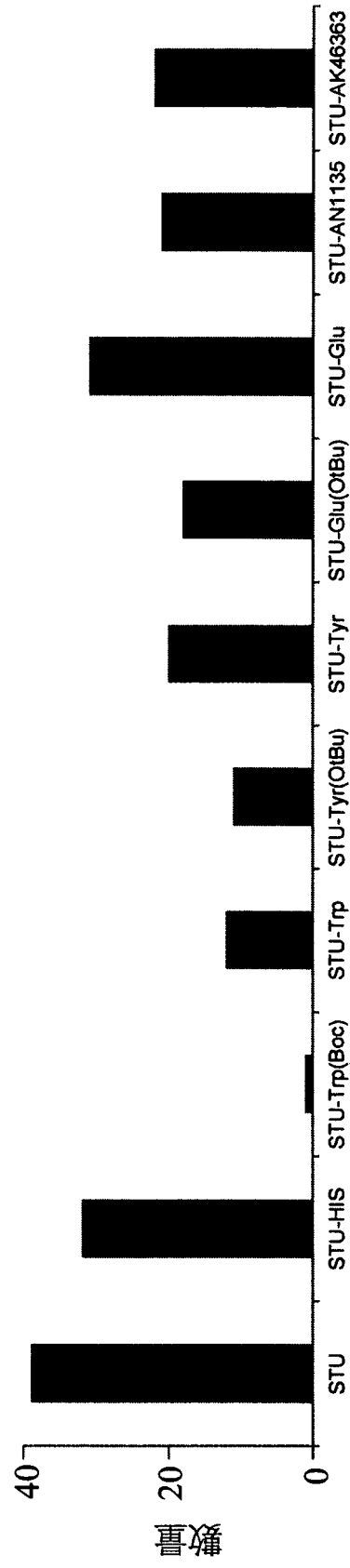
，其中 Boc 係第三丁氧羰基，t-Buo 係第三丁氧基。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，該化合物係作為 S 型蛋白質激酶抑制劑，其係與該蛋白質激酶之 ATP 結合位點及受質識別位點結合，用以抑制該蛋白質激酶。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之化合物或其鹽，其中，該 S 型蛋白質激酶係選自 LIMK1、ALK、PDPK1、AURKA、LCK、RET、PIM1、DYRK1A、MERTK、DAPK1、

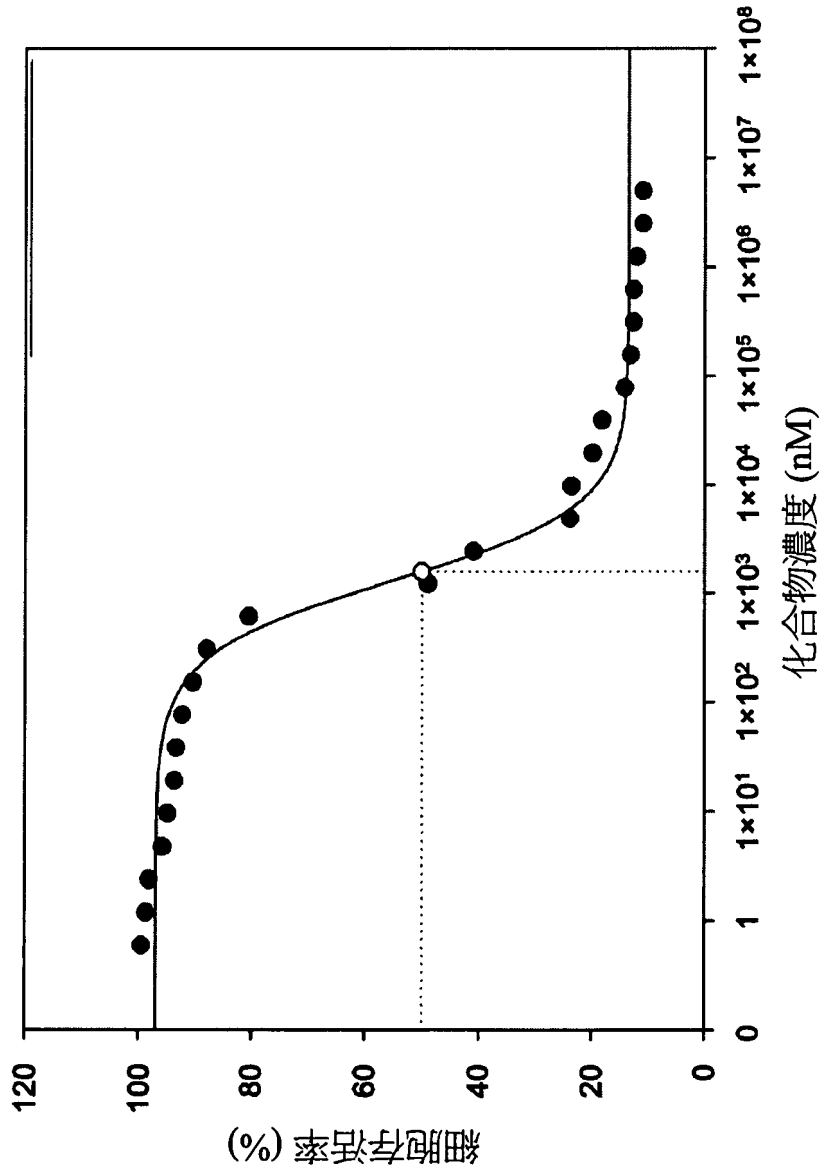
CHEK2、IRAK4、JAK2、GSK3B、CAMK2D、AKT1、PAK4、CLK1、BTK、KDR、FGFR1、CDK2、STK11、ABL1、GSG2、MAP2K1、OXSR1、MAP3K7、AXL、PRKACA、INSR、SRPK1、EGFR、MAPKAPK2、PLK1、STK16、RPS6KB1、STK4、FGFR2 及 RPS6KA5 所組成群組至少之一者。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，該化合物或其鹽係用於抑制癌細胞生長。
10. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，該化合物或其鹽抑制胃癌細胞之 IC_{50} 值為 $1.0 \mu M$ 至 $2.0 \mu M$ 。
11. 一種醫藥組成物，其包含本發明之式(I)之化合物或其鹽以及醫藥上可接受之載劑。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述之醫藥組成物，其為 S 型蛋白激酶抑制劑。
13. 如申請專利範圍第 11 項所述之醫藥組成物，其用於治療癌症。
14. 如申請專利範圍第 13 項所述之醫藥組成物，其中，該癌症為胃癌。
15. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽的用途，其係用於製造蛋白激酶抑制劑之藥物。
16. 如申請專利範圍第 15 項所述之用途，該蛋白激酶抑制劑係 S 型蛋白激酶抑制劑。

圖式



第1圖



第2圖

