

發明專利說明

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，

※ 申請案號：P 9712753P

※ 申請日期：97.7.18

※IPC 分類

A61K	31/497	2006.01
A61K	31/506	2006.01
C07D	401/14	2006.01
C07D	471/04	2006.01
C07D	405/14	2006.01
C07D	413/14	2006.01
C07D	409/14	2006.01
C07D	417/14	2006.01
A61P	35/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

作為蛋白質激酶抑制劑之雜環醯胺化合物

HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUNDS AS PROTEIN KINASE
INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路 2000 號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY

07033-0530, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 9 人)

姓名：(中文/英文)

1. 潘多倫加 阿度拉 P 蘭迪
REDDY, PANDURANGA ADULLA P.
2. 路易斯 E 多羅思
TORRES, LUIS E.
3. 趙聯遠
ZHAO, LIANYUN
4. 大衛 F 卡伯 二世
CAUBLE, DAVID F., JR.
5. 潘密 K 塔迪可達
TADIKONDA, PRAVEEN K.
6. 提摩西 J 古奇
GUZI, TIMOTHY J.
7.
WONG, TZU TSHIN
8. M 亞夏德 西迪昆
SIDDIQUI, M. ARSHAD
9. 湯舒儀
TANG, SHUYI

國籍：(中文/英文)

- 1-2.均 美國 U.S.A.
3. 中華人民共和國 P.R.C.
4. 美國 U.S.A.
5. 印度 INDIA
6. 美國 U.S.A.
7. 馬來西亞 MALAYSIA
8. 加拿大 CANADA
9. 中華人民共和國 P.R.C.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年07月19日；60/950,709

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於化合物，其可作為蛋白質激酶抑制劑、調節劑或調劑使用，含有此等化合物之醫藥組合物，及使用此等化合物與組合物之治療方法，以治療各種疾病，譬如癌症、發炎、關節炎、病毒疾病，神經變性疾病，譬如阿耳滋海默氏疾病，心血管疾病及真菌疾病。

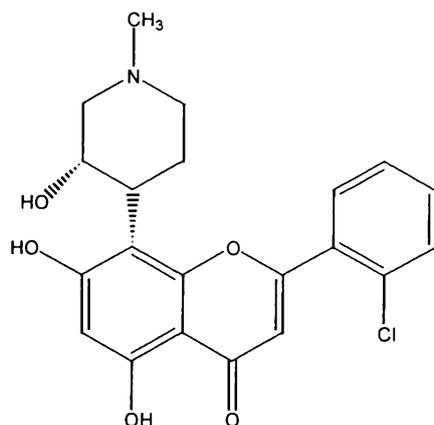
【先前技術】

蛋白質激酶為一種酵素族群，其會催化蛋白質之磷醯化作用，特別是蛋白質中之特定酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸殘基之羥基。蛋白質激酶在極多種細胞過程之調節上係為樞紐，包括新陳代謝作用、細胞增生、細胞分化及細胞存活。未經控制之增生為癌細胞之正字標記，且可藉由細胞分裂循環之失調作為表象，以兩種方式之一-造成刺激性基因活動過度或抑制性基因不活性。蛋白質激酶抑制劑、調節劑或調劑會變更激酶之功能，譬如環素依賴性激酶(CDK)、有絲分裂原活化蛋白質激酶(MAPK/ERK)、糖原合成酶激酶3(GSK3 β)、查核點(Chk)激酶(例如CHK-1、CHK-2等)、AKT激酶、PDK-1、JNK等。蛋白質激酶抑制劑之實例係在WO 02/22610 A1中，且由Y. Mettey等人，於*J. Med. Chem.*, **46**: 222-236 (2003)中描述。

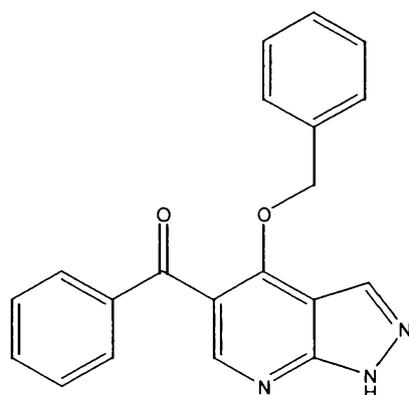
環素依賴性激酶為絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶，其係為細胞循環與細胞增生背後之驅動力。CDK功能之錯誤調節係以高頻率發生在許多重要的固態腫瘤中。個別CDK，譬如

CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6及CDK7、CDK8等，係在細胞循環進展中表現獨特角色，且可被分類為無論是G1S或G2M期酵素。CDK2與CDK4係特別令人感興趣，因其活性係頻繁地在極多種人類癌症中被錯誤調節。CDK2活性係為進展經過細胞循環之G1至S期所需要，且CDK2為G1查核點之關鍵成份之一。查核點係用以保持細胞循環事件之正確順序，並允許細胞對侵入或對增生訊息有回應，然而癌細胞中適當查核點控制之喪失會助長腫瘤發生。CDK2途徑會在腫瘤抑制基因功能(例如p52、RB及p27)與致癌基因活化作用(環素E)層次下影響腫瘤發生。許多報告已証實，CDK2之共活化劑環素E與抑制劑p27，兩者係無論是個別過度或不足地表現於乳房、結腸、非小細胞肺臟、胃、前列腺、膀胱、非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤、卵巢及其他癌症中。其經改變之表現已被証實係與增加之CDK2活性程度及不良整體存活相互關聯。此項觀察使得CDK2及其調節途徑成為所激起興趣之標的，供癌症治療藥品之發展。

許多腺苷5'-三磷酸(ATP)競爭性小有機分子以及肽已於文獻中被報告作為CDK抑制劑，以有潛力地治療癌症。U.S. 6,413,974, 第1欄, 第23行-第15欄, 第10行, 係提供各種CDK及其與各種癌症類型之關係之良好描述。黃酮吡啶醇(下文所示)為一種非選擇性CDK抑制劑，其目前正在進行人類臨床試驗，A. M. Sanderowicz等人, *J. Clin. Oncol.* 16: 2986-2999 (1998)。



CDK之其他已知抑制劑，包括例如歐羅莫辛 (olomoucine)(J. Vesely 等人, *Eur. J. Biochem.*, **224** : 771-786 (1994)) 與 羅斯可維汀 (roscovitine)(I. Meijer 等人, *Eur. J. Biochem.*, **243** : 527-536 (1997))。U.S. 6,107,305 係描述某些吡啶并 [3,4-b] 吡啶化合物作為 CDK 抑制劑。一種得自 '305 專利之說明性化合物為：



K. S. Kim 等人, *J. Med. Chem.* **45** : 3905-3927 (2002) 與 WO 02/10162, 係揭示某些胺基噻啶化合物作為 CDK 抑制劑。

另一系列蛋白質激酶為在細胞循環進展中扮演一項作為查核點之重要角色者。查核點會防止細胞循環在不適當時間下進展，譬如回應 DNA 傷害，且當細胞被遏制時，保持細胞之新陳代謝平衡，而在一些情況中，當查核點之要求條件尚未被滿足時，可引致細胞凋零(程式化之細胞死亡)。查核點控制可發生在 G1 期(在 DNA 合成之前)與在 G2 中，於

進入有絲分裂中之前。

一系列查核點係監控基因組之完整性，而在感測DNA傷害時，此等"DNA傷害查核點"會在G₁ & G₂期中阻斷細胞循環進展，並減緩經過S期之進展。此作用使得DNA修補過程能夠在發生基因組之複製及此基因物質之後續分離至新子體細胞中之前完成其工作。CHK1之失活已被証實會轉導來自DNA-傷害感覺複合物之訊息，以抑制環素B/Cdc2激酶之活化作用，其會促進有絲分裂進入，及消除因無論是抗癌劑或內源DNA傷害所施加之DNA傷害所引致之G₂遏制，以及會造成優先殺死所形成查核點缺損細胞。參閱，例如Peng等人，*Science*, **277**: 1501-1505 (1997); Sanchez等人，*Science*, **277**: 1497-1501 (1997), Nurse, *Cell*, **91**: 865-867 (1997); Weinert, *Science*, **277**, 1450-1451 (1997); Walworth等人，*Nature*, **363**: 368-371 (1993); 及Al-Khodairy等人，*Molec. Biol. Cell.*, **5**: 147-160 (1994)。

於癌細胞中查核點控制之選擇性操控，可在癌症化學治療與放射療法使用法中提供寬廣利用性，且可另外提供人類癌症"基因組不安定性"之共同正字標記，其係欲被開發作為癌細胞摧毀之選擇性基礎。多種因子係將CHK1放置為DNA-傷害查核點控制中之樞紐標的。此種及功能性上相關激酶，譬如CDS1/CHK2，一種最近發現會與CHK1合作調節S期進展之激酶(參閱Zeng等人，*Nature*, **395**: 507-510 (1998); Matsuoka, *Science*, **282**: 1893-1897 (1998))，其抑制劑之說明可提供有價值之新穎治療實體，用於治療癌症。

另一組激酶為酪胺酸激酶。酪胺酸激酶可為受體類型(具

有胞外、跨膜及胞內功能部位)或非受體類型(完全為胞內)。受體類型酪胺酸激酶係包含大數目之跨膜受體,具有各式各樣生物學活性。事實上,受體類型酪胺酸激酶之約20種不同亞族群已被確認。一種酪胺酸激酶亞族群,稱為HER亞族群,係包含EGFR(HER1)、HER2、HER3及HER4。至目前為止經確認之此受體亞族群之配位體,係包括上皮生長因子、TGF- α 、兩性調節素、HB-EGF、 β 細胞素及遺傳素。此等受體類型酪胺酸激酶之另一亞族群為胰島素亞族群,其包括INS-R、IGF-IR、IR及IR-R。PDGF亞族群包括PDGF- α 與 β 受體、CSFIR、c-kit及FLK-II。FLK族群包含激酶插入功能部位受體(KDR)、胎兒肝臟激酶-1(FLK-1)、胎兒肝臟激酶-4(FLK-4)及似fms酪胺酸激酶-1(flt-1)。關於受體類型酪胺酸激酶之詳細討論,可參閱Plowman等人, *DN&P* 7(6): 334-339, 1994。

咸認至少一種非受體蛋白質酪胺酸激酶,意即LCK,會媒介來自細胞表面蛋白質(Cd4)與交聯抗-Cd4抗體交互作用之訊息在T-細胞中之轉導。非受體酪胺酸激酶之更詳細討論係提供於Bolen, *致癌基因*, 8, 2025-2031 (1993)中。酪胺酸激酶之非受體類型亦包含許多亞族群,包括Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、Ack及LIMK。各此等亞族群係進一步再分成不同受體。例如,Src亞族群為最大之一,且包括Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr及Yrk。酵素之Src亞族群已被連結至腫瘤生成。關於酪胺酸激酶之非受體類型之更詳細討論,可參閱Bolen, *致癌基因*,

8：2025-2031 (1993)。

除了蛋白質激酶在細胞循環控制中之角色以外，其亦在血管生成中扮演一項決定性角色，其係為新微血管藉以製自現有血管之機制。當需要時，此血管系統具有產生新微血管網絡之可能性，以保持組織與器官之適當功能。但是，於成人中，血管生成相當地有限，僅發生在傷口癒合之過程，及在月經期間子宮內膜之新血管生成作用中。另一方面，不期望之血管生成為數種疾病之正字標記，譬如視網膜病、牛皮癬、風濕性關節炎、與老化有關聯之斑點變性及癌症(固態腫瘤)。已被証實涉及血管生成過程之蛋白質激酶，包括生長因子受體酪胺酸激酶族群之三個成員；VEGF-R2(血管內皮生長因子受體2，亦稱為KDR(激酶插入功能部位受體)與FLK1)；FGF-R(成纖維細胞生長因子受體)；及TEK(亦稱為Tie-2)。

僅被表現於內皮細胞上之VEGF-R2會結合有效血管原生長因子VEGF，且經過其胞內激酶活性之活化作用，媒介後續訊息轉導。因此，預期VEGF-R2激酶活性之直接抑制，將會造成降低血管生成，即使於外源VEGF存在下亦然(參閱Strawn等人，*癌症研究(Cancer Research)*, 56：3540-3545 (1996))，其已以VEGF-R2之突變種証實，其未能媒介訊息轉導。Millauer等人，*癌症研究(Cancer Research)*, 56：1615-1620 (1996)。再者，VEGF-R2顯示在成人中，除了媒介VEGF之血管生成活性之外，未具有功能。因此，預期VEGF-R2激酶活性之選擇性抑制劑會顯示極少毒性。

同樣地，FGFR 會結合血管原生長因子 aFGF 與 bFGF，且媒介後續胞內訊息轉導。最近，已有人指出生長因子，譬如 bFGF，可在已達到一定大小之固態腫瘤中，於引致血管生成上扮演一個關鍵角色。Yoshiji 等人，*癌症研究 (Cancer Research)*, 57: 3924-3928 (1997)。但是，與 VEGF-R2 不同，FGF-R 係在全身被表現於多種不同細胞類型中，且可以或可以不在成人之其他正常生理過程中扮演重要角色。雖然如此，FGF-R 激酶活性之小分子抑制劑之系統投藥已被報告，在老鼠中阻斷 bFGF 所引致之血管生成，未具有顯見毒性。Mohammad 等人，*EMBO 期刊*, 17: 5996-5904 (1998)。

TEK (亦稱為 Tie-2) 為另一種僅被表現於內皮細胞上之受體酪胺酸激酶，其已被証實在血管生成中扮演一項角色。因子血管生成素-1 之結合會造成 TEK 之激酶功能部位之自磷酸化作用，且會造成訊息轉導過程，其顯示會媒介內皮細胞與周圍內皮支持細胞之交互作用，於是幫助新形成血管之成熟。於另一方面，因子血管生成素-2 顯示會拮抗血管生成素-1 對於 TEK 之作用，且瓦解血管生成。Maisonpierre 等人，*Science*, 277: 55-60 (1997)。

激酶 JNK 係歸屬於有絲分裂原活化蛋白質激酶 (MAPK) 超族群。JNK 係在炎性回應、壓力回應、細胞增生、細胞凋零及腫瘤發生上扮演一項決定性角色。JNK 激酶活性可藉由各種刺激而被活化，包括預發炎細胞活素 (TNF- α 與間白血球活素-1)、淋巴細胞共刺激受體 (CD28 與 CD40)、DNA-傷害性化學品、輻射及 Fas 發出訊息。得自 JNK 被剔除老鼠之

結果顯示 JNK 係涉及細胞凋零誘發與 T 輔助細胞分化。

Pim-1 為小的絲胺酸 / 蘇胺酸激酶。Pim-1 之提高表現程度已在淋巴樣與髓樣惡性病中檢出，且最近，Pim-1 係經確認為在前列腺癌中之預後標記物。K. Peltola, "於癌症中發出訊息：Pim-1 激酶及其配對物"，*Annales Universitatis Turkuensis, Sarja - Ser. D Osa-Tom. 616*, (2005 年 8 月 30 日)，<http://kirjasto.utu.fi/julkaisupalvelut/annaalit/2004/D616.html>。Pim-1 係充作細胞存活因子，且可防止惡性細胞中之細胞凋零。K. Petersen Shay 等人，*分子癌症研究 (Molecular Cancer Research)*, **3**：170-181 (2005)。

極光體激酶 (極光體 -A、極光體 -B、極光體 -C) 為絲胺酸 / 蘇胺酸蛋白質激酶，其係牽連人類癌症，譬如結腸、乳房及其他固態腫瘤。咸認極光體 -A (有時亦被稱為 AIK) 係涉及會調節細胞循環之蛋白質磷醯化事件。明確言之，極光體 -A 可在有絲分裂期間，於控制染色體之精確分離上扮演一項角色。細胞循環之錯誤調節可能會導致細胞增生及其他異常。於人類結腸癌組織中，已發現極光體 -A、極光體 -B、極光體 -C 係被過度表現 (參閱 Bischoff 等人，*EMBO J.*, **17**：3052-3065 (1998)；Schumacher 等人，*J. Cell Biol.* **143**：1635-1646 (1998)；Kimura 等人，*J. Biol. Chem.*, **272**：13766-13771 (1997))。

c-Met 為原致癌基因，其會使關於肝細胞生長因子 / 擴散因子 (HGF/SF) 之酪胺酸激酶受體編碼。c-Met 蛋白質大部份係被表現於上皮細胞中，且由於其功能，故其亦被稱為肝細胞生長因子受體或 HGFR。當 HGF/SF 活化 c-Met 時，後者依次可活化許多激酶途徑，包括從 Ras 至 Raf 至 MEK 至有絲分裂原

活化蛋白質激酶 ERK1 至轉錄因子 ETS1 之途徑。Met 發出訊息係牽連人類癌症之病因學與惡性進展(參閱 Birchmeier 等人, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4: 915-925 (2003); Zhang 等人, *細胞生物化學期刊*, 88: 408-417 (2003); 及 Paumelle 等人, *致癌基因*, 21: 2309-2319 (2002))。

激酶之 AGC 亞族群會使其在絲胺酸與蘇胺酸殘基處之受質磷醯基化, 並參與多種習知發出訊息過程, 包括但不限於環 AMP 發出訊息, 對胰島素之回應, 細胞凋零保護作用, 二醯基甘油發出訊息及蛋白質轉譯之控制 (Peterson 等人, *Curr. Biol.* 1999, 9, R521)。此亞族群包括 PKA、PKB (c-Akt)、PKC、PRK1, 2、p70^{S6K} 及 PDK。

AKT (亦稱為 PKB 或 Rac-PK β), 為一種絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶, 已經証實係被過度表現於數種類型之癌症中, 且係為正常細胞功能之介體 [(Khwaja, A., *Nature* 1999, 401, 33-34); (Yuan, Z. Q. 等人, *Oncogene* 2000, 19, 2324-2330); (Namikawa, K. 等人, *J. Neurosci.* 2000, 20, 2875-2886)]。AKT 包含 N-末端多克激素 (pleckstrin) 同種性 (PH) 功能部位、激酶功能部位及 C-末端 "尾" 區域。人類 AKT 激酶之三種異構重組物 (AKT-1、-2 及 -3) 至目前為止已被報告 [(Cheng, J. Q., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 9267-9271); (Brodbeck, D. 等人, *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 9133-9136)]。PH 功能部位會結合 3-磷酸肌醇, 其係在被生長因子譬如血小板衍生之生長因子 (PDGF)、神經生長因子 (NGF) 及似胰島素生長因子 (IGF-1) 刺激時, 藉由磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K) 合成 [(Kulik 等人, *Mol. Cell. Biol.*, 1997, 17, 1595-

1606); (Hemmings, B. A., *Science*, 1997, 275, 628-630)]。對 PH 功能部位之脂質結合，會促進 AKT 之移位至漿膜，且幫助藉由另一種含 PH-功能部位蛋白激酶 PDK1 之磷醯化作用，對 AKT 異構重組物 1、2 及 3，個別在 Thr308、Thr309 及 Thr305。第二個迄今仍未知之激酶，係為個別在 AKT-1、-2 及 -3 之 C-末端尾中，對於 Ser473、Ser474 或 Ser472 之磷醯化作用所需要的，以產生經充分活化之 AKT 酶。

一旦定位至細胞膜後，AKT 會在細胞內媒介數種功能，包括胰島素之代謝作用 (Calera, M. R. 等人, *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 7201-7204)、分化及 / 或增生之誘發、蛋白質合成及壓力回應 (Alessi, D. R. 等人, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1998, 8, 55-62)。

經變更 AKT 調節之表象係出現於損傷與疾病兩者中，最重要角色係在癌症中。AKT 之第一份報告係與人類卵巢癌有關聯，其中已發現 AKT 之表現係在 15% 之病例中被放大 (Cheng, J. Q. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992, 89, 9267-9271)。亦已發現係在 12% 之胰癌中過度表現 (Cheng, J. Q. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996, 93, 3636-3641)。已証實 AKT-2 係在 12% 之卵巢癌中過度表現，且 AKT 之放大在 50% 未鑒別之腫瘤中係格外頻繁，這指出 AKT 亦與腫瘤攻擊性有關聯 (Bellacosa 等人, *Int. J. Cancer* 1995, 64, 280-285)。

PKA (亦稱為 cAMP 依賴性蛋白質激酶) 已被証實會調節許多重要功能，包括能量代謝、基因轉錄、增生、分化、再生功能、分泌、神經元活性、記憶、收縮性及能動性 (Beebe, S. J., *Semin. Cancer Biol.* 1994, 5, 285-294)。PKA 為四聚體完全酶，

其含有結合至均二聚調節亞單位(其係用以抑制催化亞單位)之兩種催化亞單位。於cAMP結合(酵素活化作用)時, 催化亞單位係自調節亞單位解離, 而產生活性絲胺酸/蘇胺酸激酶(McKnight, G. S. 等人, *Recent Prog. Horm. Res.* 1988, 44, 第307頁)。催化亞單位之三種異構重組物(C- α 、C- β 及C- γ)迄今已經報告(Beebe, S. J. 等人, *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 25505-25512), 其中C- α 亞單位係最廣泛地被研究, 主要是因為其在原發性與轉移性黑色素瘤中經提高之表現(Becker, D. 等人, *Oncogene* 1990, 5, 1133)。迄今, 調制C- α 亞單位活性之策略係涉及抗體之利用, 該抗體係為經由以調節二聚體與反有意義寡核苷酸表現作為標的而阻斷PKA活性之分子。

核蛋白體蛋白質激酶p70^{S6K}-1與-2亦為蛋白質激酶之AGC亞族群成員, 且催化核蛋白體蛋白質S6之磷醯化作用與後續活化作用, S6係牽連對蛋白質合成裝置成份進行編碼之mRNA之轉譯向上調節。此等mRNA含有寡嘧啶道, 在其5'轉錄起始位置, 稱為5'TOP, 其已被証實係為對其在轉譯層次下調節所必須(Volarevic, S. 等人, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 2001, 65, 101-186)。p70^{S6K}依賴性S6磷醯化作用係被刺激, 以回應多種激素與生長因子, 主要是經由PI3K途徑(Coffer, P. J. 等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994 198, 780-786), 其可在mTOR之調節下, 因為雷帕黴素係用以抑制p70^{S6K}活性, 並阻斷蛋白質合成, 特別是由於此等使核蛋白體蛋白質編碼之mRNA之轉譯向下調節所造成(Kuo, C. J. 等人, *Nature* 1992, 358, 70-73)。

活體外 PDK1 會在 p70 催化功能部位之活化作用圈環中催化 Thr252 之磷醯化作用，其係為 p70 活性不可缺少的 (Alessi, D. R., *Curr. Biol.*, 1998, 8, 69-81)。得自蜂蠅屬之 dp70^{S6K} 與得自老鼠之 p70^{S6K1}，利用雷帕黴素與基因缺失之研究，已確立 p70 在細胞生長與增生發出訊息中扮演之中樞角色。

3-磷酸肌醇依賴性蛋白激酶-1 (PDK1) 在調節多種歸屬於蛋白激酶之 AGC 亞族群激酶之活性上，係扮演一項重要角色 (Alessi, D. 等人, *Biochem. Soc. Trans* 2001, 29, 1)。其包括蛋白激酶 B (PKB，亦稱為 AKT)、p70 核蛋白體 S6 激酶 (S6K) (Avruch, J. 等人, *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 2001, 26, 115) 及 p90 核蛋白體 S6 激酶 (Frodin, M. 等人, *EMBO J.* 2000, 19, 2924-2934) 之異構重組物。PDK1 所媒介之發出訊息作用，係在回應胰島素與生長因子時被活化，及結果是細胞連附至胞外間質 (整合素發出訊息)。一旦活化後，此等酵素會媒介許多各式各樣細胞事件，其方式是使得在控制譬如細胞存活率、生長、增生及葡萄糖調節之過程上扮演重要角色之關鍵調節蛋白質磷醯基化 [(Lawlor, M. A. 等人, *J. Cell Sci.* 2001, 114, 2903-2910), (Lawlor, M. A. 等人, *EMBO J.* 2002, 21, 3728-3738)]。PDK1 為 556 胺基酸蛋白質，具有 N-末端催化功能部位與 C-末端多克激素 (pleckstrin) 同種性 (PH) 功能部位，其係在其活化作用圈環下，藉由磷醯基化此等激酶，使其受質活化 (Belham, C. 等人, *Curr. Biol.* 1999, 9, R93-R96)。許多人類癌症，包括前列腺與 NSCL，具有提高之 PDK1 發出訊息途徑功能，由於許多不同基因事件所造成，譬如 PTEN 突變或某些關鍵調節蛋白質之過度表現

[(Graff, J. R., *Expert Opin. Ther. Targets* 2002, 6, 103-113), (Brognard, J. 等人, *Cancer Res.* 2001, 61, 3986-3997)]。PDK1 之抑制作為治療癌症之可能機制，係經由 PTEN 陰性人類癌細胞系 (U87MG) 以針對 PDK1 所導引之反有意義寡核苷酸之轉移感染証實。在 PDK1 蛋白質含量上，所形成之降低，會導致降低細胞增生與存活 (Flynn, P. 等人, *Curr. Biol.* 2000, 10, 1439-1442)。結果，PDK1 之 ATP 結合位置抑制劑之設計，在其他治療中，係特別提供癌症化學療法之吸引人標的。

癌細胞基因型之各種不同範圍，已被歸屬於下列細胞生理學中之六種基本改變之表象：在生長發出訊息中之自充分性，細胞凋零之逃避，對生長抑制發出訊息之不靈敏性，無限複製可能性，持續血管生成及導致轉移之組織侵入 (Hanahan, D. 等人, *Cell* 2000, 100, 57-70)。PDK1 為 PI3K 發出訊息途徑之重要介體，其係調節多種細胞功能，包括生長、增生及存活。結果，此途徑之抑制可影響此六種關於癌症進展所界定要求條件之四種或更多種。因此，預期 PDK1 抑制劑將具有對於極廣範圍人類癌症生長之作用。

明確言之，增加 PI3K 途徑活性之程度，係直接與多種人類癌症之發展，進展至攻擊反拗狀態 (對化學療法之後天抗藥性) 及不良預後有關聯。此增加之活性已被歸因於一系列關鍵事件，包括降低陰性途徑調節劑譬如磷酸酶 PTEN 之活性，使陽性途徑調節劑譬如 Ras 之突變型活化，及途徑本身成份譬如 PKB 之過度表現，實例包括：腦部 (神經膠質瘤)、乳房、結腸、頭部與頸部、腎臟、肺臟、肝臟、黑色素瘤、

卵巢、胰、前列腺、肉瘤、甲狀腺 [(Teng, D. H. 等人, *Cancer Res.*, 1997 57, 5221-5225), (Brognard, J. 等人, *Cancer Res.*, 2001, 61, 3986-3997), (Cheng, J. Q. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996, 93, 3636-3641), (*Int. J. Cancer* 1995, 64, 280), (Graff, J. R., *Expert Opin. Ther. Targets* 2002, 6, 103-113), (*Am. J. Pathol.* 2001, 159, 431)]。

此外，經過基因剔除、基因減少、優勢種陰性研究而降低途徑功能，及此途徑之小分子抑制劑，已被証實會使許多癌症表現型於活體外逆轉（一些研究亦已証實活體內之類似作用），譬如阻斷增生、降低存活力及使癌細胞對已知化學療法敏化，在一系列代表下列癌症之細胞系中：胰 [(Cheng, J. Q. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996, 93, 3636-3641), (細胞增生 2001, 3, 278)], 肺臟 [(Brognard, J. 等人, *Cancer Res.* 2001, 61, 3986-3997), (細胞增生 2001, 3, 278)], 卵巢 [(Hayakawa, J. 等人, *Cancer Res.* 2000, 60, 5988-5994), (細胞增生 2001, 3, 278)], 乳房 (*Mol. Cancer Ther.* 2002, 1, 707), 結腸 [(細胞增生 2001, 3, 278), (Arico, S. 等人, *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 27613-27621)], 子宮頸 (細胞增生 2001, 3, 278), 前列腺 [(內分泌學 2001, 142, 4795), (Thakkar, H. 等人, *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 38361-38369), (Chen, X. 等人, *致癌基因* 2001, 20, 6073-6083)] 及腦部 (神經膠質母細胞瘤) [(Flynn, P. 等人, *Curr. Biol.* 2000, 10, 1439-1442)]。

有絲分裂原活化蛋白質激酶-活化蛋白質激酶 2 (MAPKAP K2 或 MK2) 係媒介多重 p38 MAPK 依賴性細胞回應。MK2 為產生細胞活素譬如腫瘤壞死因子 α (TNF α)、間白血球活素 6 (IL-6) 及干擾素 γ (IFN γ) 之重要胞內調節劑，其係涉及許多急

性與慢性炎性疾病，例如風濕性關節炎與炎性腸疾病。MK2 係駐在未經刺激細胞之核中，而在刺激時，其係移位至細胞質，並使馬鈴薯球蛋白與 HSP27 磷醯基化與活化。MK2 亦牽涉心臟衰竭、腦部絕血性損傷、壓力抵抗性之調節及 TNF- α 之生產 (參閱 Deak 等人, *EMBO*. 17: 4426-4441 (1998); Shi 等人, *Biol. Chem.* 383: 1519-1536 (2002); Staklatvala., *Curr. Opin. Pharmacol.* 4: 372-377 (2004); 及 Shiroto 等人, *J. Mol. Cell Cardiol.* 38: 93-97 (2005))。

國際公報 WO 2005/115146 係指六氫吡啶衍生物，及其在防治害蟲上之用途。

國際公報 WO 2004/002948 係指醯胺化合物，其係在類型-2 輔助 T 細胞中有效抑制間白血球活素-4 生產，可用於治療過敏性疾病。國際公報 WO 2006/113140 係指可用於血管舒緩激肽 B1 受體拮抗作用之化合物。國際公報 WO 2003/045921 係指雜環族醯胺化合物，作為載脂蛋白 B 抑制劑。均於 2006 年 10 月 31 日提出申請之美國臨時申請案序號 60/855,421 與 60/855,422 係指苯胺基六氫吡啶衍生物，及其使用方法。2007 年 6 月 5 日提出申請之美國專利申請案序號 11/758,243 係指咪唑并吡啶，作為蛋白質激酶抑制劑。

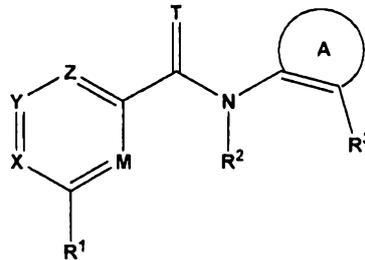
仍需要蛋白質激酶之有效抑制劑，以治療或預防與異常細胞增生有關聯之疾病狀態。再者，一般期望激酶抑制劑對標的激酶具有高親和力，以及相對於其他蛋白質激酶之高選擇性。可容易地合成且為細胞增生之有效抑制劑之小分子化合物，係為例如一或多種蛋白質激酶之抑制劑，該

激酶譬如 CHK1、CHK2、VEGF (VEGF-R2)、Pim-1、CDK 或 CDK/環素複合物，及受體與非受體酪胺酸激酶兩者。

【發明內容】

在本發明之許多具體實施例中，其係提供新穎雜環族醯胺化合物種類，包含一或多種該化合物之醫藥組合物，及使用該化合物以治療或預防增生疾病、抗增生病症、發炎、關節炎、神經病或神經變性疾病、心血管疾病、禿髮、神經元疾病、絕血性損傷、病毒疾病或真菌疾病之方法。

因此，於一方面，本發明係提供式(I)化合物：



式I

或其藥學上可接受之鹽或酯；其中：

環A係選自包括芳基與雜芳基，其中當各該芳基與雜芳基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成五-至六-員芳基、雜環基、雜環烯基或雜芳基環；

M為N或N-氧化物；

X、Y及Z係獨立選自包括N、N-氧化物及C(R)，其附帶條件是，不超過只有一個X、Y及Z可為N或N-氧化物；

T為O、S或-NR⁴；

各R係獨立選自包括H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、雜環烯基、芳基、雜芳基、-NR⁴R⁵、羥基、烷氧基、

-SR⁴、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-C(=O)OR⁴、-C(=O)NR⁴R⁵、
 -C(=O)NR⁴S(=O)₂R⁴、-C(=O)NR⁴S(=O)₂R⁴、-C(=O)NR⁴S(=O)₂NR⁴R⁵、
 -C(=O)NR⁴S(=O)₂NR⁴R⁵、-C(=O)NR⁴S(=O)₂NR⁴R⁵、-S(=O)₂R⁴R⁵、
 -S(=O)R⁴R⁵、-S(=O)₂NR⁴R⁵、-S(=O)₂OR⁴、-NR⁴C(=O)NR⁴R⁵、
 -NR⁴C(=O)R⁴、-NR⁴C(=O)OR⁴、-NR⁴S(=O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(=O)₂-
 NR⁴R⁵C(=O)NR⁴R⁵、-NR⁴OR⁴及-NR⁴NR⁴R⁵；

R¹係選自包括-C(=O)N(R⁴)芳基、-C(=O)N(R⁴)雜芳基、
 -C(=O)N(R⁴)雜環基、-C(=O)N(R⁴)雜環烯基、-N(R⁴)C(=O)芳基、
 -N(R⁴)C(=O)雜芳基、-N(R⁴)C(=O)雜環基、-N(R⁴)C(=O)雜環烯基、
 -N(R⁴)C(=O)N(R⁴)芳基、芳基、雜環基、雜環烯基及雜芳基，
 其中各R¹雜環基、雜環烯基及雜芳基含有至少一個氮環原
 子，且其中當各R¹雜環基、雜環烯基、芳基、雜芳基，及
 -C(=O)N(R⁴)芳基、-C(=O)N(R⁴)雜芳基、-C(=O)N(R⁴)雜環基、
 -C(=O)N(R⁴)雜環烯基、-N(R⁴)C(=O)芳基、-N(R⁴)C(=O)雜芳基、
 -N(R⁴)C(=O)雜環基及-N(R⁴)C(=O)雜環烯基之"雜環基"、"雜環
 烯基"、"芳基"及"雜芳基"部份具有兩個取代基在相鄰碳
 原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起
 採用，以形成五-至六-員環烷基、環烯基、芳基、雜環基、
 雜環烯基或雜芳基環；

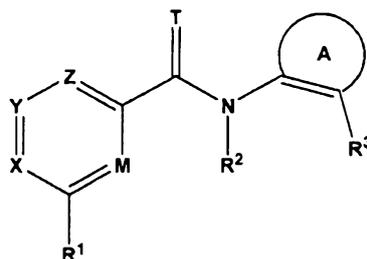
R²為H或烷基；

R³係選自包括雜環基、雜環烯基、芳基、雜芳基、-OR⁴、
 -SR⁴、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴及-NR⁴R⁵；

各R⁴與R⁵係獨立選自包括H、烷基、烯基、炔基、環烷
 基、雜環基、雜環烯基、芳基及雜芳基；

其附帶條件是，當 R^1 為嗎福啉基時，R 不為視情況經取代之烷氧基或視情況經取代之 $-N(\text{烷基})_2$ 。

於另一方面，本發明係提供式 (I) 化合物：



式 I

或其藥學上可接受之鹽或酯；其中：

環 A 係選自包括芳基與雜芳基，其中當各該芳基與雜芳基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成五-至六-員芳基、雜環基、雜環烯基或雜芳基環；

M 為 N 或 N-氧化物；

X、Y 及 Z 係獨立選自包括 N、N-氧化物及 C(R)，其附帶條件是，不超過只有一個 X、Y 及 Z 可為 N 或 N-氧化物；

T 為 O、S 或 $-NR^4$ ；

各 R 係獨立選自包括 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-NR^4R^5$ 、羥基、烷氧基、 $-SR^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-C(=O)NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-C(=O)NR^4S(=O)_2R^4$ 、 $-C(=O)NR^4S(=O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(=O)NR^4S(=O)_2NR^4R^5$ 、 $-C(=O)NR^4S(=O)_2NR^4R^5$ 、 $-S(=O)_2R^4R^5$ 、 $-S(=O)R^4R^5$ 、 $-S(=O)_2NR^4R^5$ 、 $-S(=O)_2OR^4$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(=O)R^4$ 、 $-NR^4C(=O)OR^4$ 、 $-NR^4S(=O)_2NR^4R^5$ 、 $-NR^4S(=O)_2NR^4R^5C(=O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4OR^4$ 及 $-NR^4NR^4R^5$ ；

R^1 係選自包括 $-C(=O)N(R^4)$ 芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環烯基、 $-N(R^4)C(=O)$ 芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基及雜芳基，其中各 R^1 雜環基、雜環烯基及雜芳基含有至少一個氮環原子，且其中當各 R^1 雜環基、雜環烯基、芳基、雜芳基，及 $-C(=O)N(R^4)$ 芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環烯基、 $-N(R^4)C(=O)$ 芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環基及 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環烯基之"雜環基"、"雜環烯基"、"芳基"及"雜芳基"部份具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成五-至六-員環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基或雜芳基環；

R^2 為 H 或烷基；

R^3 係選自包括雜環基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-S(=O)_2R^4$ 及 $-NR^4R^5$ ；

各 R^4 與 R^5 係獨立選自包括 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、雜環烯基、芳基及雜芳基；

其附帶條件是，當 R^1 為嗎福啉基時，R 不為視情況經取代之烷氧基或視情況經取代之 $-N(\text{烷基})_2$ 。

於一方面，式 I 化合物可作為蛋白質激酶抑制劑使用。

於另一方面，式 I 化合物可用於治療或預防增生病症、抗增生病症、發炎、關節炎、中樞神經系統病症、心血管疾病、禿髮、神經元疾病、絕血性損傷、病毒疾病或真菌感

染(各為一種"症狀")。

於另一方面，本發明係提供醫藥組合物，其包含至少一種式I化合物與藥學上可接受之載劑。此組合物可在病患中用於治療或預防症狀。

於又另一方面，本發明係提供在病患中治療症狀之方法，此方法包括對病患投予有效量之至少一種式I化合物。

於另一方面，本發明係提供在病患中治療癌症之方法，此方法包括對病患投予有效量之至少一種式I化合物，及至少一種並非式I化合物之其他抗癌劑。

發明詳述

在一項具體實施例中，本發明係提供式(I)化合物，及其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯類及其前體藥物。式I化合物可在病患中用於治療或預防症狀。

當使用於上文及整個本揭示內容時，下列術語，除非另有指出，否則應明瞭係具有下述意義：

"病患"包括人類與動物兩者。

"哺乳動物"係意謂人類及其他哺乳動物。

"烷基"係意謂脂族烴基，其可為直鏈或分枝狀，且包含約1至約20個碳原子在此鏈中。較佳烷基係含有約1至約12個碳原子在此鏈中。更佳烷基係含有約1至約6個碳原子在此鏈中。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基，譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性烷基鏈。"低碳烷基"係意謂具有約1至約6個碳原子之基團在此鏈中，其可為直鏈或分枝狀。"烷基"可為未經取代，或視情況被一或多個可為相同

或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括鹵基、烷基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、羧基及-C(O)O-烷基。適當烷基之非限制性實例，包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基及第三-丁基。

"烯基"係意謂含有至少一個碳-碳雙鍵之脂族烴基，且其可為直鏈或分枝狀，並包含約2至約15個碳原子在此鏈中。較佳烯基係具有約2至約12個碳原子在此鏈中；且更佳為約2至約6個碳原子在此鏈中。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基，譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性烯基鏈。"低碳烯基"係意謂約2至約6個碳原子在此鏈中，其可為直鏈或分枝狀。"烯基"可為未經取代，或視情況被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括鹵基、烷基、雜環基、雜芳基、芳基、環烷基、氰基、烷氧基及-S(烷基)。適當烯基之非限制性實例，包括乙烯基、丙烯基、正-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正-戊烯基、辛烯基及癸烯基。

"次烷基"係意謂藉由從上文所定義之烷基移除一個氫原子所獲得之雙官能性基團。次烷基之非限制性實例，包括亞甲基、次乙基及次丙基。

"炔基"係意謂含有至少一個碳-碳參鍵之脂族烴基，且其可為直鏈或分枝狀，並包含約2至約15個碳原子在此鏈中。較佳炔基係具有約2至約12個碳原子在此鏈中；且更佳為約

2至約4個碳原子在此鏈中。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基，譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性炔基鏈。"低碳炔基"係意謂約2至約6個碳原子在此鏈中，其可為直鏈或分枝狀。適當炔基之非限制性實例，包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。"炔基"可為未經取代，或視情況被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括烷基、芳基及環烷基。

"芳基"意謂芳族單環狀或多環狀環系統，包含約6至約14個碳原子，較佳為約6至約10個碳原子。芳基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。適當芳基之非限制性實例，包括苯基與萘基。

"雜芳基"係意謂芳族單環狀或多環狀環系統，包含約5至約14個環原子，較佳為約5至約10個環原子，其中一或多個環原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，單獨或併用。較佳雜芳基係含有約5至約6個環原子。"雜芳基"可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。雜芳基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜芳基之一個氮原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物。"雜芳基"亦可包括經稠合至如上文定義芳基之如上文定義雜芳基。適當雜芳基之非限制性實例，包括吡啶基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括N-取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、

嗒咁基、喹啉基、吡咁基、喹啉基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吡啶基、氮吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮吡啶基、1,2,4-三吡啶基、苯并噻唑基等。"雜芳基"一詞亦指部份飽和雜芳基部份基團，例如四氫異喹啉基、四氫喹啉基等。

"芳烷基"或"芳基烷基"係意謂芳基-烷基-基團，其中芳基與烷基均如前文所述。較佳芳烷基係包含低碳烷基。適當芳烷基之非限制性實例，包括苄基、2-苯乙基及萘基甲基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。

"烷基芳基"係意謂烷基-芳基-基團，其中烷基與芳基均如前文所述。較佳烷基芳基係包含低碳烷基。適當烷基芳基之非限制性實例為甲苯基。對母體部份基團之鍵結係經過芳基。

"環烷基"係意謂非芳族單-或多環狀環系統，包含約3至約10個碳原子，較佳為約5至約10個碳原子。較佳環烷基環係含有約5至約7個環原子。環烷基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如上文定義。適當單環狀環烷基之非限制性實例，包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基等。適當多環狀環烷基之非限制性實例，包括1-十氫萘基、正萜基、金剛烷基等。

"環烷基烷基"係意謂如上文定義之環烷基部份基團，經由烷基部份基團(上文定義)連結至母體核心。適當環烷基

烷基之非限制性實例包括環己基甲基、金剛烷基甲基等。

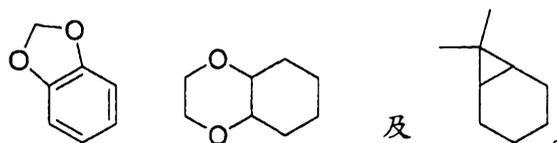
"環烯基"係意謂非芳族單或多環狀環系統，包含約3至約10個碳原子，較佳為約5至約10個碳原子，其含有至少一個碳-碳雙鍵。較佳環烯基環含有約5至約7個環原子。環烯基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如上文定義。適當單環狀環烯基之非限制性實例，包括環戊烯基、環己烯基、環庚-1,3-二烯基等。適當多環狀環烯基之非限制性實例為正萜烯基。

"環烯基烷基"係意謂如上文定義之環烯基部份基團，經由烷基部份基團(上文定義)連結至母體核心。適當環烯基烷基之非限制性實例，包括環戊烯基甲基、環己烯基甲基等。

"鹵素"係意謂氟、氯、溴或碘。較佳為氟、氯及溴。

"環系統取代基"係意謂連接至芳族或非芳族環系統之取代基，其例如係置換環系統上之可取用氫。環系統取代基可為相同或不同，各獨立選自包括烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳烯基、雜芳基炔基、烷基雜芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧基羰基、芳烷基氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷基硫基、雜芳烷基硫基、環烷基、雜環基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH(\text{烷基})$ 、 $Y_1 Y_2 N-$ 、 $Y_1 Y_2 N-\text{烷基}-$ 、 $Y_1 Y_2 NC(O)-$ 、 $Y_1 Y_2 NSO_2-$ 及 $-SO_2 NY_1 Y_2$ ，其中

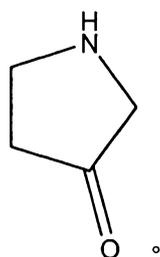
Y_1 與 Y_2 可為相同或不同，且獨立選自包括氫、烷基、芳基、環烷基及芳烷基。"環系統取代基"亦可意謂單一部份基團，其同時在環系統之兩個相鄰碳原子上，置換兩個可取用氫(在每一個碳上之一個H)。此種部份基團之實例為亞甲二氧基、次乙二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 等，其係形成例如以下部份基團：



"雜芳烷基"係意謂如上文定義之雜芳基部份基團，經由烷基部份基團(上文定義)連結至母體核心。適當雜芳基之非限制性實例，包括2-吡啶基甲基、喹啉基甲基等。

"雜環基"係意謂非芳族飽和單環狀或多環狀環系統，包含約3至約10個環原子，較佳為約5至約10個環原子，其中在此環系統中之一或多個原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，單獨或併用。沒有相鄰氧及/或硫原子存在於此環系統中。較佳雜環基係含有約5至約6個環原子。在雜環基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜環基環中之任何-NH可以被保護成例如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)等而存在；此種保護亦被視為本發明之一部份。雜環基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。雜環基之氮或硫原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當單環狀雜環基環之非限制性實例，包括六氫吡啶基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、

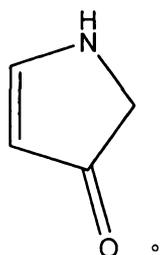
嗎福啉基、硫代嗎福啉基、噻唑啉基、1,4-二氧陸園基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、內醯胺、內酯等。"雜環基"亦可意謂單一部份基團(例如羰基)，其係同時置換環系統之相同碳原子上之兩個可取用氫。此種部份基團之實例為四氫吡咯酮：



"雜環基烷基"係意謂如上文定義之雜環基部份基團，經由烷基部份基團(上文定義)連結至母體核心。適當雜環基烷基之非限制性實例，包括六氫吡啶基甲基、六氫吡啶基甲基等。

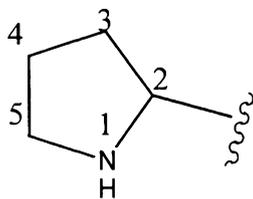
"雜環烯基"係意謂非芳族單環狀或多環狀環系統，包含約3至約10個環原子，較佳為約5至約10個環原子，其中在此環系統中之一或多個原子係為碳以外之元素，例如氮、氧或硫原子，單獨或併用，且其含有至少一個碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵。沒有相鄰氧及/或硫原子存在於此環系統中。較佳雜環烯基環含有約5至約6個環原子。在雜環烯基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜環烯基可視情況被一或多個環系統取代基取代，其中"環系統取代基"係如上文定義。雜環烯基之氮或硫原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當雜環烯基之非限制性實

基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4,5,6-四氫嘧啶基、2-二氫吡咯基、3-二氫吡咯基、2-二氫咪唑基、2-二氫吡唑基、二氫咪唑基、二氫噁唑基、二氫噁二唑基、二氫噻唑基、3,4-二氫-2H-哌喃基、二氫呋喃基、氟基二氫呋喃基、7-氧雙環并[2.2.1]庚烯基、二氫硫苯基、二氫硫代哌喃基等。"雜環烯基"亦可意謂單一部份基團(例如羰基)，其係同時置換環系統之相同碳原子上之兩個可取用氫。此種部份基團之實例為四氫吡咯酮：



"雜環烯基烷基"係意謂如上文定義之雜環烯基部份基團，經由烷基部份基團(上文定義)連結至母體核心。

應注意的是，在本發明含雜原子之環系統中，沒有羥基在鄰近N、O或S之碳原子上，以及沒有N或S基團在鄰近另一個雜原子之碳上。因此，例如在以下環中：



沒有-OH直接連接至標示為2與5之碳。

亦應注意的是，互變異構形式，例如以下部份基團：



在本發明之某些具體實施例中，被認為是相等的。

"炔基烷基"係意謂炔基-烷基-基團，其中炔基與烷基均如前文所述。較佳炔基烷基係含有低碳炔基與低碳烷基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。適當炔基烷基之非限制性實例包括炔丙基甲基。

"雜芳烷基"係意謂雜芳基-烷基-基團，其中雜芳基與烷基均如前文所述。較佳雜芳烷基係含有低碳烷基。適當芳烷基之非限制性實例，包括吡啶基甲基與喹啉-3-基甲基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。

"羥烷基"係意謂HO-烷基-基團，其中烷基係如前文定義。較佳羥烷基係含有低碳烷基。適當羥烷基之非限制性實例包括羥甲基與2-羥乙基。

"醯基"係意謂H-C(O)-、烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-基團，其中各種基團均如前文所述。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。較佳醯基係含有低碳烷基。適當醯基之非限制性實例，包括甲醯基、乙醯基及丙醯基。

"芳醯基"係意謂芳基-C(O)-基團，其中芳基係如前文所述。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。適當基團之非限制性實例，包括苯甲醯基與1-萘甲醯基。

"烷氧基"係意謂烷基-O-基團，其中烷基係如前文所述。適當烷氧基之非限制性實例，包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基及正-丁氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"芳氧基"係意謂芳基-O-基團，其中芳基係如前文所述。適當芳氧基之非限制性實例包括苯氧基與萘氧基。對母體

部份基團之鍵結係經過醚氧。

"芳烷氧基"係意謂芳烷基-O-基團，其中芳烷基係如前文所述。適當芳烷氧基之非限制性實例，包括苄氧基與1-或2-萘甲氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"烷硫基"係意謂烷基-S-基團，其中烷基係如前文所述。適當烷硫基之非限制性實例，包括甲硫基與乙硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"芳基硫基"係意謂芳基-S-基團，其中芳基係如前文所述。適當芳基硫基之非限制性實例包括苯硫基與萘基硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"芳烷硫基"係意謂芳烷基-S-基團，其中芳烷基係如前文所述。適當芳烷硫基之非限制性實例為苄硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"烷氧羰基"係意謂烷基-O-CO-基團。適當烷氧羰基之非限制性實例包括甲氧羰基與乙氧羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"芳氧羰基"係意謂芳基-O-C(O)-基團。適當芳氧羰基之非限制性實例，包括苯氧羰基與萘氧羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"芳烷氧羰基"係意謂芳烷基-O-C(O)-基團。適當芳烷氧羰基之非限制性實例為苄氧羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"烷基磺醯基"係意謂烷基-S(O₂)-基團。較佳基團為其中烷基為低碳烷基者。對母體部份基團之鍵結係經過磺醯基。

"芳基磺醯基"係意謂芳基-S(O₂)-基團。對母體部份基團之鍵結係經過磺醯基。

"經取代"一詞係意謂在所指定原子上之一或多個氫係被選自所指示之基團取代，其條件是，不會超過所指定原子於存在情況下之正常價鍵，且此取代會造成安定化合物。取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。所謂"安定化合物"或"安定結構"，係意指化合物足夠強健而自反應混合物中留存著，單離至有用純度，及調配成有效治療劑。

"視情況經取代"一詞係意謂以特定基團、原子團或部份基團之選用取代。

關於化合物之"經純化"、"呈純化形式"或"呈單離與純化形式"術語，係指該化合物在自合成方法(例如自反應混合物)或天然來源或其組合單離後之物理狀態。因此，關於化合物之"經純化"、"呈純化形式"或"呈單離與純化形式"術語，係指該化合物在得自純化方法或本文中所述或熟練技師所習知之方法(例如層析、再結晶作用等)後之物理狀態，其係呈充分純度，可藉由本文中所述或熟練技師所習知之標準分析技術特徵鑑定。

亦應注意的是，在本文之內文、圖式、實例及表格中，任何具有未滿足價鍵之碳以及雜原子，係被假定為具有足夠數目之氫原子，以滿足該價鍵。

當化合物中之官能基被稱為"經保護"時，這意謂該基團係呈經改質形式，以在化合物接受反應時，排除該經保護

位置處之不想要副反應。適當保護基將由具有此項技藝一般技術者以及參考標準教科書而明瞭，例如 T. W. Greene 等人，*有機合成之保護基* (1991), Wiley, New York。

當任何變數 (例如芳基、雜環、 R^2 等) 在任何組成或式 I-VI 中出現超過一次時，其在各存在處之定義係與其在每一個其他存在處之定義無關。

於本文中使用之 "組合物" 一詞，係意欲涵蓋一種以特定量包含特定成份之產物，以及直接或間接由特定成份以特定量組合所形成之任何產物。

本發明化合物之前體藥物與溶劑合物，亦意欲被涵蓋於此處。前體藥物之討論係提供於 T. Higuchi 與 V. Stella, *前體藥物作為新穎傳輸系統* (1987) A.C.S. 論集系列之 14, 及在 *藥物設計中之生物可逆載劑*, (1987) Edward B. Roche 編著, 美國醫藥協會與 Pergamon 出版社。"前體藥物" 一詞係意謂會在活體內轉變而產生式 (I) 化合物或此化合物之藥學上可接受鹽、水合物或溶劑合物之化合物 (例如藥物先質)。此轉變可藉由各種機制 (例如藉由代謝或化學過程) 發生，例如在血液中經過水解作用。前體藥物用途之討論，係由 T. Higuchi 與 W. Stella, "前體藥物作為新穎傳輸系統", A.C.S. 論集系列之第 14 卷，及在 *藥物設計中之生物可逆載劑*, Edward B. Roche 編著, 美國醫藥協會與 Pergamon 出版社, 1987 中提供。

例如，若式 (I) 化合物或此化合物之藥學上可接受鹽、水合物或溶劑合物含有羧酸官能基，則前體藥物可包括經由以一種基團置換該酸基之氫原子所形成之酯，該基團例如

(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷醯氧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷醯氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧羰基氧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧羰基)胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷胺基(C₂-C₃)烷基(譬如 β -二甲胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基，及六氫吡啶并-、四氫吡咯并-或嗎福啉并(C₂-C₃)烷基等。

同樣地，若式(I)化合物含有醇官能基，則前體藥物可經由以一種基團置換該醇基之氫原子而形成，該基團例如(C₁-C₆)烷醯氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -胺基(C₁-C₄)烷基、芳基醯基及 α -胺醯基或 α -胺醯基- α -胺醯基，其中各 α -胺醯基係獨立選自天然生成之L-胺基酸類、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(由於移除碳水化合物半縮醛形式之羥基所形成之基團)等。

若式(I)化合物併入胺官能基，則前體藥物可經由以一種基團置換該胺基中之氫原子而形成，該基團例如R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基，其中R與R'各獨立為(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)環烷基、苄基，或R-羰基為天然 α -胺醯基或天然 α -胺醯基、-C(OH)C(O)OY¹，其中Y¹為H、(C₁-C₆)烷基或苄基，

$-C(OY^2)Y^3$ ，其中 Y^2 為 (C_1-C_4) 烷基，且 Y^3 為 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷基或單-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷胺基烷基， $-C(Y^4)Y^5$ ，其中 Y^4 為 H 或甲基，且 Y^5 為單-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷胺基嗎福啉基、六氫吡啶-1-基或四氫吡咯-1-基等。

一或多種本發明化合物可以未溶劑化合以及溶劑化合形式存在，具有藥學上可接受之溶劑，譬如水、乙醇等，且本發明係意欲包含溶劑化合與未溶劑化合形式兩者。"溶劑合物"係意謂本發明化合物與一或多個溶劑分子之物理締合作用。此物理締合作用係涉及不同程度之離子性與共價鍵結，包括氫鍵。在某些情況中，溶劑合物能夠隔離，例如，當一或多個溶劑分子被摻入結晶性固體之晶格中時。"溶劑合物"係涵蓋溶液相與可隔離之溶劑合物。適當溶劑合物之非限制性實例包括乙醇化物、甲醇化物等。"水合物"為溶劑合物，其中溶劑分子為 H_2O 。

一或多種本發明化合物可視情況被轉化成溶劑合物。溶劑合物之製備係為一般已知。因此，例如 M. Cairra 等人，*J. Pharmaceutical Sci.*, **93(3)**, 601-611 (2004) 係描述抗真菌劑氟康唑 (fluconazole) 在醋酸乙酯中以及來自水之溶劑合物之製備。溶劑合物、半溶劑合物、水合物等之類似製備，係由 E.C. van Tonder 等人，*AAPS PharmSciTech.*, **5(1)**, 論文 12 (2004)；與 A. L. Bingham 等人，*Chem. Commun.*, 603-604 (2001) 描述。一種典型非限制方法係涉及使本發明化合物在高於環境溫度下溶於所要量之所要溶劑(有機或水或其混合物)中，並使溶液在足

以形成結晶之速率下冷卻，然後藉標準方法單離。分析技術，例如 I.R. 光譜學，顯示溶劑(或水)存在於結晶中，作為溶劑合物(或水合物)。

"有效量"或"治療上有效量"係意欲描述本發明化合物或組合物有效抑制上文所指疾病之量，且因此產生所要之治療、改善、抑制或預防作用。

式 I-VI 化合物可形成鹽，其亦在本發明之範圍內。本文對式 I-VI 化合物之指稱，應明瞭的是，除非另有指出，否則係包括指稱其鹽。當於本文中採用時，"鹽"一詞係表示以無機及/或有機酸類形成之酸性鹽，以及以無機及/或有機鹼類形成之鹼性鹽。此外，當式 I-VI 化合物含有鹼性部份基團譬如但不限於吡啶或咪唑，與酸性部份基團譬如但不限於羧酸兩者時，則可形成兩性離子("內鹽")，且係包含在如本文中使用之"鹽"一詞內。藥學上可接受(意即無毒性、生理學上可接受)之鹽為較佳，惟其他鹽亦可使用。式 I-VI 化合物之鹽可例如經由使式 I-VI 化合物與某一數量之酸或鹼，譬如等量，在媒質中，譬如鹽會沉澱於其中者，或在水性媒質中反應，接著冷凍乾燥而形成。

舉例之酸加成鹽，包括醋酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate)

(亦稱為甲苯磺酸鹽(tosylate))等。此外，一般認為適用於自鹼性醫藥化合物形成藥學上可使用鹽之酸類，係例如由P. Stahl等人, Camille G. (編著) *醫藥鹽手冊. 性質、選擇及用途.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge等人, *醫藥科學期刊*(1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *國際製藥學期刊*(1986) 33 201-217; Anderson等人, *醫藥化學實務*(1996), 大學出版社, New York; 及在橘皮書(食品藥物管理局, Washington, D.C. 在其網站上)所討論者。此等揭示內容係併於本文供參考。

舉例之鹼性鹽，包括銨鹽，鹼金屬鹽，譬如鈉、鋰及鉀鹽，鹼土金屬鹽，譬如鈣與鎂鹽，與有機鹼(例如有機胺類)之鹽，該鹼類譬如二環己基胺類、第三-丁基胺類，及與胺基酸之鹽，該胺基酸譬如精胺酸、離胺酸等。鹼性含氮基團可以作用劑四級化，譬如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(例如二甲基、二乙基及二丁基之硫酸酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基與苯乙基溴化物)及其他。

所有此種酸鹽與鹼鹽係意欲成為本發明範圍內之藥學上可接受鹽，且對本發明之目的而言，所有酸與鹼鹽係被認為相當於相應化合物之自由態形式。

本發明化合物之藥學上可接受酯類包括下列組群：(1)藉由羥基之酯化作用所獲得之羧酸酯類，其中酯基團群之羧酸部份之非羧基部份基團係選自直鏈或分枝鏈烷基(例如乙醯基、正-丙基、第三-丁基或正-丁基)、烷氧烷基(例如

甲氧基甲基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如苯氧基甲基)、芳基(例如, 苯基, 視情況被例如鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基或胺基取代); (2) 磺酸酯類, 譬如烷基-或芳烷基磺醯基(例如甲烷磺醯基); (3) 胺基酸酯類(例如L-異纈草胺醯基或L-異白胺醯基); (4) 膦酸酯類, 及(5) 單-、二-或三磷酸酯類。磷酸酯類可進一步被例如 C_{1-20} 醇或其反應性衍生物, 或被2,3-二(C_{6-24})醯基甘油酯化。

式I-VI化合物, 以及其鹽、溶劑合物、酯及前體藥物, 可以其互變異構形式存在(例如作為醯胺或亞胺基醚)。所有此種互變異構形式係意欲被涵蓋在本文中, 作為本發明之一部份。

式(I)化合物可含有不對稱或對掌中心, 因此以不同立體異構形式存在。所意欲的是, 式(I)化合物之所有立體異構形式以及其混合物, 包括外消旋混合物, 係構成本發明之一部份。此外, 本發明係包括所有幾何與位置異構物。例如, 若式(I)化合物併入雙鍵或稠合環, 則順式-與反式-形式兩者, 以及混合物, 係被包含在本發明之範圍內。

非對映異構混合物可以其物理化學差異為基礎, 藉由熟諳此藝者所習知之方法, 例如藉層析及/或分級結晶, 被分離成其個別非對映異構物。對掌異構物可經由使對掌異構混合物轉化成非對映異構混合物而被分離, 其方式是與適當光學活性化合物(例如對掌性輔助劑, 譬如對掌性醇或Mosher氏氯化醯)反應, 分離非對映異構物, 及使個別非對映異構物轉化(例如水解)成其相應之純對掌異構物。一些

式(I)化合物亦可為非向性異構物(例如經取代之聯芳基類),且被認為是本發明之一部份。對掌異構物亦可利用對掌性HPLC管柱分離。

式(I)化合物亦可以不同互變異構形式存在,且所有此種形式係被包含在本發明之範圍內。例如,化合物之所有酮基-烯醇與亞胺-烯胺形式,亦被包含在本發明中。

本發明化合物(包括該化合物之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物,以及該前體藥物之鹽、溶劑合物及酯)之所有立體異構物(例如幾何異構物、光學異構物等),譬如可由於不同取代基上之不對稱碳所致而存在者,包括對掌異構形式(其甚至可於不對稱碳不存在下存在)、旋轉異構形式、非向性異構物及非對映異構物形式,係意欲被涵蓋在本發明之範圍內,譬如位置異構物(例如4-吡啶基與3-吡啶基)(例如,若式(I)化合物併入雙鍵或稠合環,則順式-與反式-形式兩者,以及混合物,係被包含在本發明之範圍內。例如,該化合物之所有酮基-烯醇與亞胺-烯胺形式,亦被包含在本發明中)。本發明化合物之個別立體異構物可例如實質上不含其他異構物,或可例如經混合成為外消旋物,或與所有其他或其他經選擇之立體異構物混合。本發明之對掌中心可具有如由IUPAC 1974建議所定義之S或R組態。術語"鹽"、"溶劑合物"、"酯"、"前體藥物"等之使用,係意欲同樣地適用於本發明化合物之對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、位置異構物、外消旋物或前體藥物之鹽、溶劑合物、酯及前體藥物。

本發明亦包括以同位素方式標識之本發明化合物，其係與本文中所述者相同，惟以下事實除外，一或多個原子係被一個具有原子質量或質量數不同於通常在天然上所發現之原子質量或質量數之原子所置換。可被併入本發明化合物中之同位素實例，包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，譬如個別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

某些以同位素方式標識之式(I)化合物(例如以 ^3H 與 ^{14}C 標識者)係可用於化合物及/或受質組織分佈檢測中。經氚化(意即 ^3H)與碳-14(意即 ^{14}C)同位素係為特佳，因其易於製備與可偵測性。再者，以較重質同位素譬如氘(意即 ^2H)取代，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益(例如，增加活體內半生期或降低劑量需要量)，因此在一些情況中可能較佳。以同位素方式標識之式(I)化合物一般可按照類似下文圖式及/或實例中所揭示之程序製成，其方式是以適當同位素方式標識之試劑取代未以同位素方式標識之試劑。

式I-VI化合物之多晶形式，及式I化合物之鹽、溶劑合物、酯類及前體藥物之多晶形式，係欲被包含在本發明中。

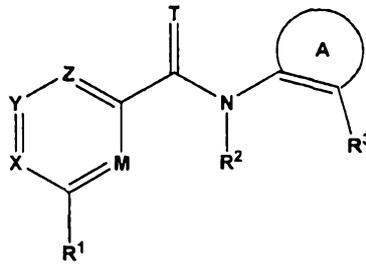
下列縮寫係使用於下文，且具有下述意義：

Boc為第三-丁氧羰基，dba為二苯亞甲基丙酮，DMF為N,N-二甲基甲醯胺，DMSO為二甲亞砜，EtOAc為醋酸乙酯，LCMS為液相層析法質量光譜法，MeOH為甲醇，NMR為核磁共振，PBS為磷酸鹽緩衝之鹽水，SPA為閃爍親近檢測，Tf為

三氟甲烷磺酸鹽，TFA為三氟醋酸，及黃磷(Xantphos)為9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并呋喃。Me₄Si為四甲基矽烷，DIEA為二異丙基乙胺，SGC為矽膠管柱，TMSCHN₂為三甲基矽烷基重氮甲烷，BBr₃為三溴基硼烷，m-CPBA為間-氯過苯甲酸，CDI為碳化二咪唑，HATU為六氟磷酸2-(1H-氮苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基鎰，NaH為氫化鈉，SiO₂為矽膠，CBZ為苄氧羰基，Tos為對-甲苯磺醯基，CH₃CN為乙腈。

本發明之雜環族醯胺化合物

本發明係提供式I化合物：



式I

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物；其中環A, M, X, Y, Z, T, R¹, R²及R³均如上文關於式(I)之定義。

於一項具體實施例中，在式I中，環A，除了如所示之取代基-NR²C(=O)- (包含M、X、Y及Z之環)與R³可視情況伴隨著該五-至六-員芳基、雜環基、雜環烯基或雜芳基環以外，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵基、氰基、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、-NR⁴R⁵、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、芳基、-C(=O)R⁴、-C(=O)OR⁴、-C(=O)NR⁴R⁵、-OC(=O)R⁴及-NR⁴C(=O)R⁴。

於另一項具體實施例中，在式I中，各R¹芳基、雜環基、

雜環烯基及雜芳基，及 $-C(=O)N(R^4)$ 芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環烯基、 $-N(R^4)C(=O)$ 芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環基及 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環烯基之 "雜環基"、"雜環烯基"、"芳基" 及 "雜芳基" 部份，視情況伴隨著該五-至六-員環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基或雜芳基環，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵基、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、 $-NR^4R^5$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、芳基、雜芳基、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-OC(=O)R^4$ 、 $-NR^4C(=O)R^4$ 、 $-O$ -烷基- O -烷基、 $-O$ -烷基- O -烷基- O -烷基、 $-O$ -烷基-雜環基、 $-S-R^4$ 、雜環基及 $-S(=O)_2-R^4$ 。

於另一項具體實施例中，在式 I 中，X、Y 及 Z 為 C(R)。

於另一項具體實施例中，在式 I 中，T 為 O。

於另一項具體實施例中，在式 I 中，環 A 為雜芳基。

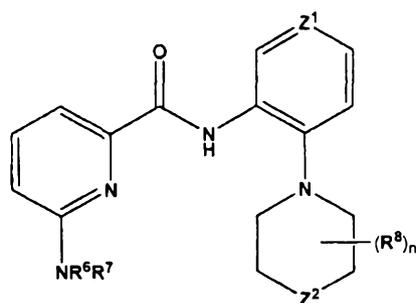
於另一項具體實施例中，在式 I 中，環 A 為吡啶基。

於另一項具體實施例中，在式 I 中，R 為 H。

於另一項具體實施例中，在式 I 中， R^2 為 H。

於又另一項具體實施例中，在式 I 中， R^3 為雜環基。

於另一項具體實施例中，式 I 化合物係以式 II 表示



式 II

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

Z^1 為 CH 或 N；

Z^2 為 CH_2 或 NH；

R^6 與 R^7 係獨立選自包括 H、雜芳基、 $-C(=O)$ 芳基及 $-C(=O)$ 雜芳基，及或 R^6 與 R^7 和彼等所顯示經連接之氮原子一起為雜環基，其中當該雜環基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基和彼等所連接之碳原子一起形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^8 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)及 $-N$ (烷基) $_2$ ；且

n 為 0、1 或 2。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， $-NR^6R^7$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷氧基、 $-O$ -烷基、 $-O$ -烷基、 $-O$ -烷基- O -烷基、 $-O$ -烷基-雜環基、 $-S$ -烷基、雜環基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ 烷基、 $-S(=O)_2$ -雜環基、鹵基及烷基。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^1 為 N。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^1 為 CH。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^2 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^2 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^1 為 N，且 Z^2 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH_2 。

於進一步具體實施例中，在式 II 中， Z^1 為 CH，且 Z^2 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^1 為 N， Z^2 為 NH，

且 n 為 0。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH_2 ，及 n 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^1 為 CH，且 Z^2 為 CH_2 ，及 n 為 1。

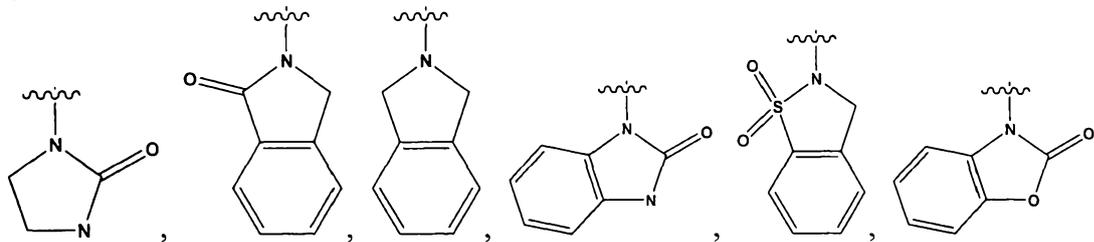
於另一項具體實施例中，在式 II 中， R^8 為 $-\text{NH}_2$ 。

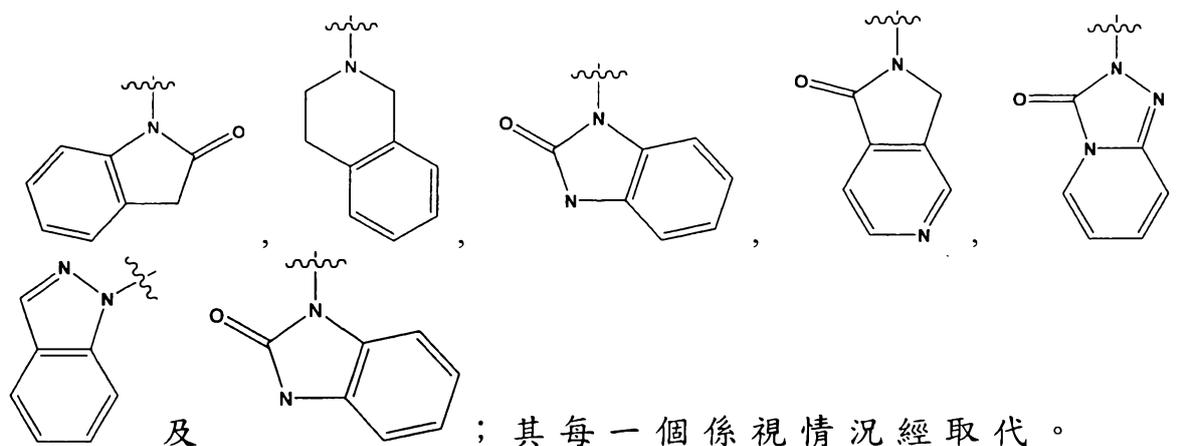
於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH_2 ， n 為 1，及 R^8 為 $-\text{NH}_2$ 。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， Z^1 為 CH，且 Z^2 為 CH_2 ，及 n 為 1，且 R^8 為 $-\text{NH}_2$ 。

於另一項具體實施例中，在式 II 中， $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 為 $-\text{NHC}(=\text{O})$ 芳基。於另一項具體實施例中，在式 II 中， $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 為 $-\text{NHC}(=\text{O})$ 芳基，其中該 $-\text{NHC}(=\text{O})$ 芳基之 "芳基" 係視情況被 1 或多個選自包括烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵烷基及鹵基之取代基取代。

於另一項具體實施例中，在式 II 中，該 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係為視情況稠合至無論是苯或吡啶環之雜環基。於另一項具體實施例中，在式 II 中， $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 為 $-\text{NH}(2\text{-吡啶基})$ 。於另一項具體實施例中，在式 II 中， $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 係選自包括：

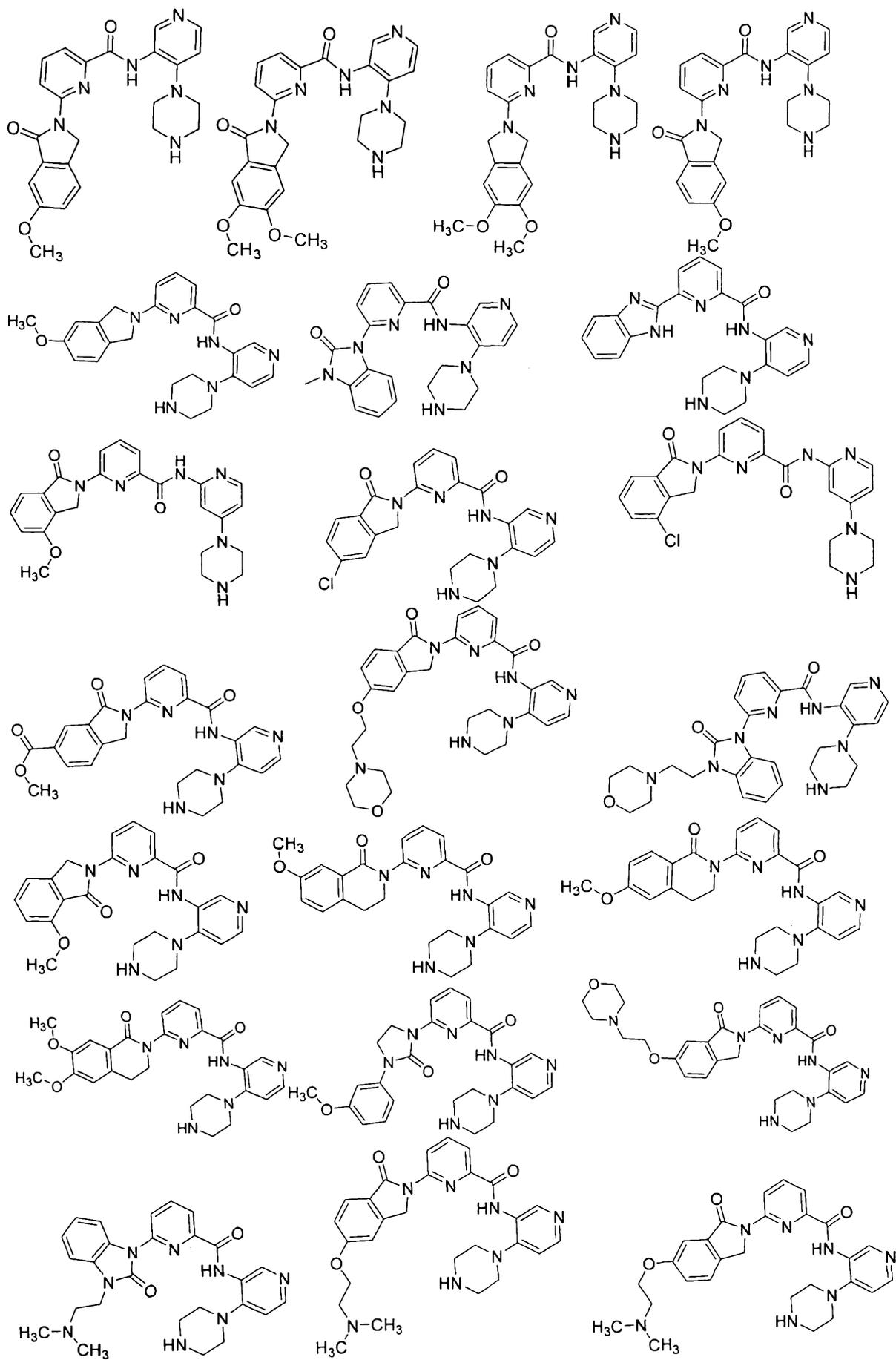


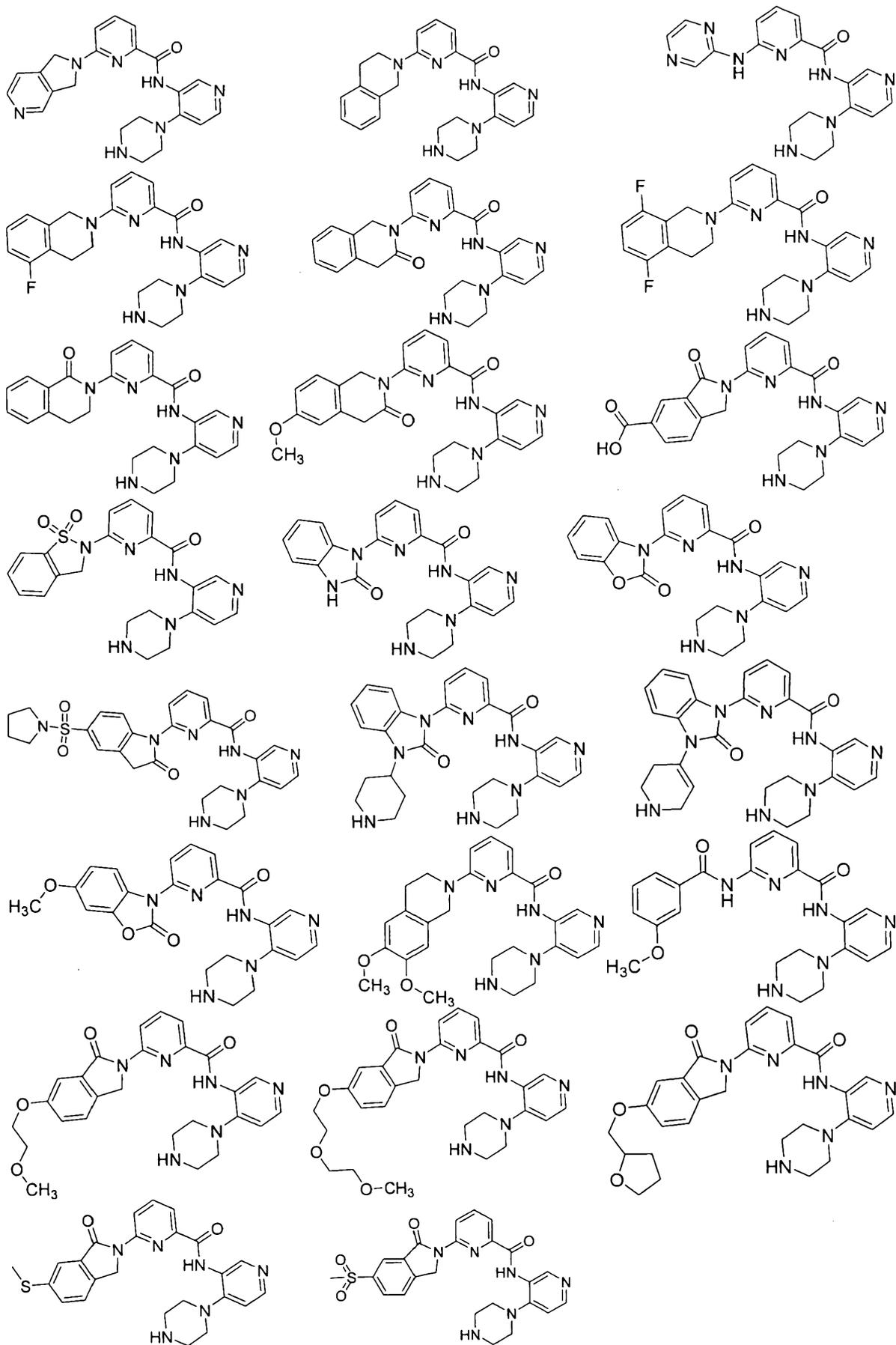


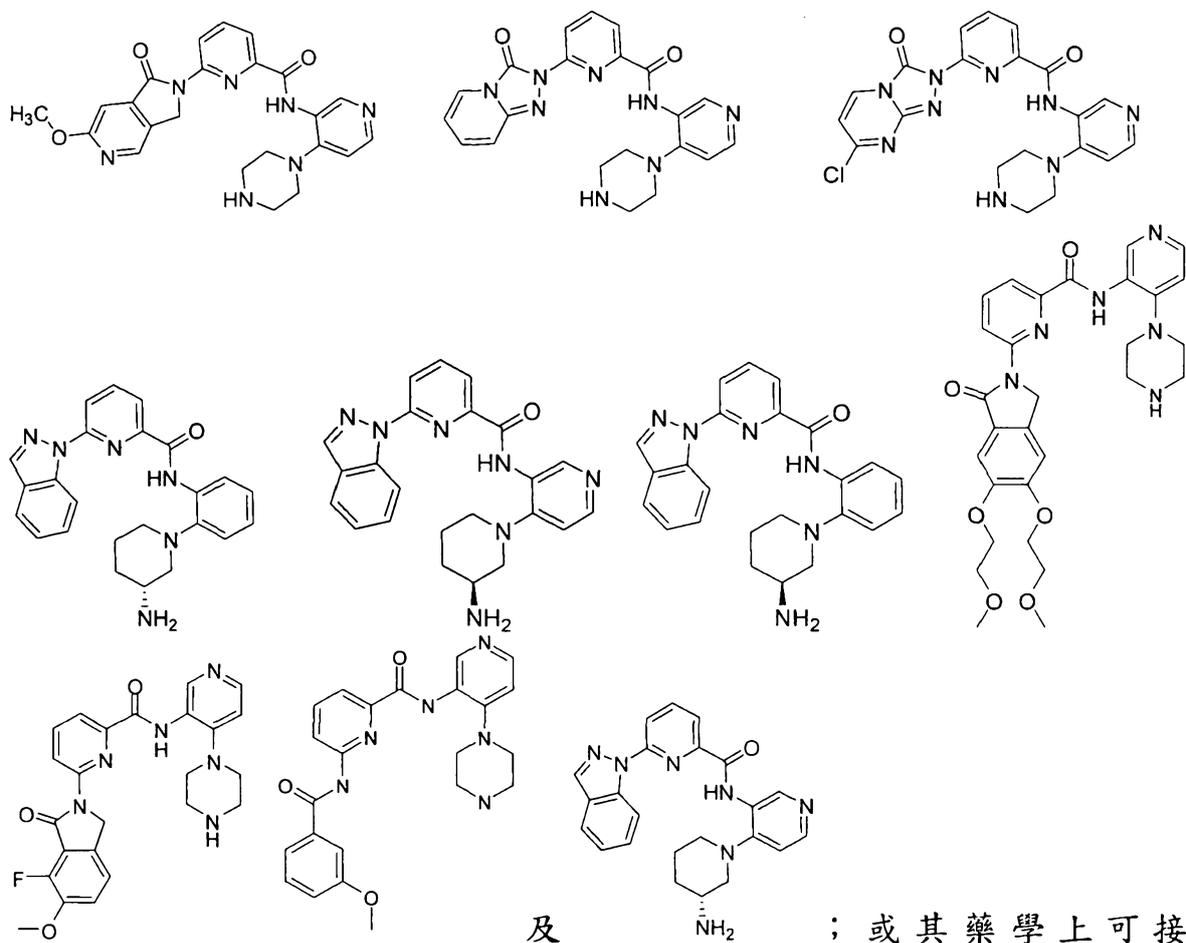
於另一項具體實施例中，在式II中，該-NR⁶R⁷雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係為視情況稠合至無論是苯或吡啶環之雜環基，其中該五-至六-員雜環基，伴隨著該視情況稠合之苯或吡啶環，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括甲基、甲氧基、4-六氫吡啶基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-S(=O)₂-四氫吡咯基、氟基、氯基、-CH₂CH₂-(1-嗎福啉基)、-OCH₂CH₂-(1-嗎福啉基)、-CH₂CH₂-N(CH₃)₂及-OCH₂CH₂-N(CH₃)₂。

於另一項具體實施例中，在式II中，該-NR⁶R⁷雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係為視情況稠合至無論是苯或吡啶環之雜環基，其中該五-至六-員雜環基，伴隨著該視情況稠合之苯或吡啶環，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括甲基、甲氧基、4-六氫吡啶基、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、-S(=O)₂-四氫吡咯基、氟基、氯基、-CH₂CH₂-(1-嗎福啉基)、-OCH₂CH₂-(1-嗎福啉基)、-CH₂CH₂-N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂OCH₃及-OCH₂CH₂-N(CH₃)₂。

於另一項具體實施例中，式II化合物係選自包括：

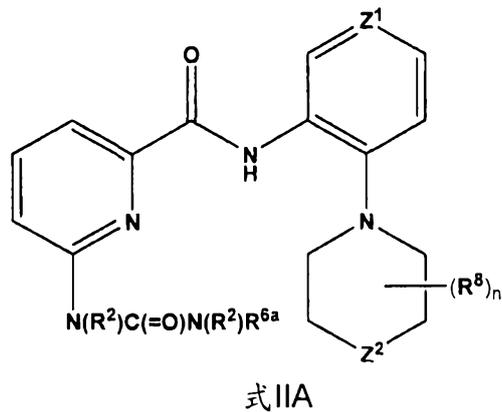






受之鹽或酯。

於另一項具體實施例中，式I化合物係以式IIA表示：



其中：

Z^1 為 CH 或 N；

Z^2 為 CH_2 或 NH；

各 R^2 係獨立為 H 或烷基；

R^{6a} 係選自包括芳基與雜芳基；

R^8 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且

n 為0、1或2。

於另一項具體實施例中，在式II中， Z^1 為N。

於另一項具體實施例中，在式IIA中， Z^1 為CH。

於另一項具體實施例中，在式IIA中， Z^2 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式IIA中， Z^2 為NH。

於另一項具體實施例中，在式IIA中， Z^1 為N，且 Z^2 為NH。

於另一項具體實施例中，在式IIA中， Z^1 為N，且 Z^2 為 CH_2 。

於進一步具體實施例中，在式IIA中， Z^1 為CH，且 Z^2 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式IIA中， Z^1 為N， Z^2 為NH，且 n 為0。

於另一項具體實施例中，在式IIA中， Z^1 為N，且 Z^2 為 CH_2 ，及 n 為1。

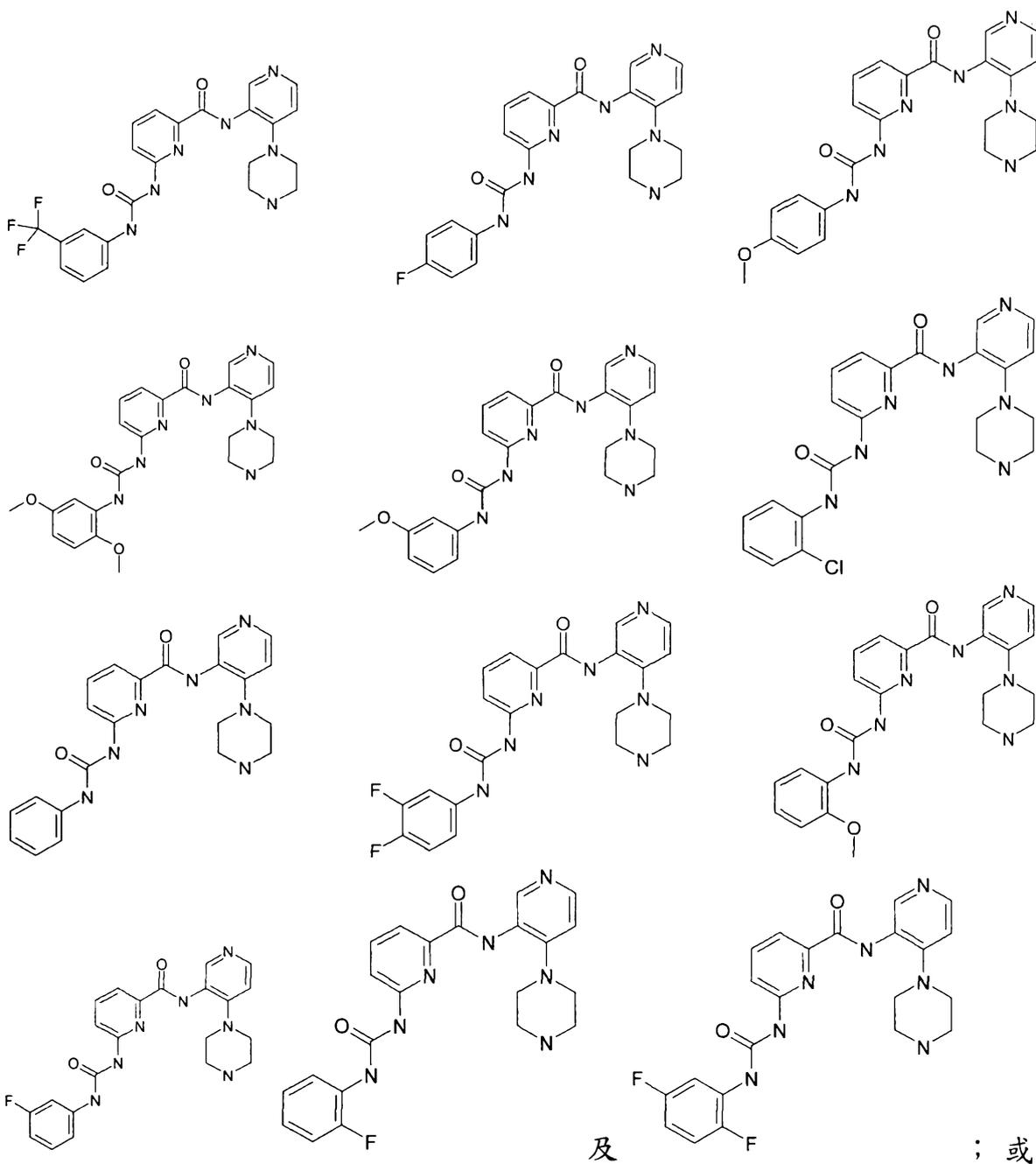
於另一項具體實施例中，在式IIA中， Z^1 為CH，且 Z^2 為 CH_2 ，及 n 為1。

於另一項具體實施例中，在式IIA中， R^{6a} 為芳基。

於另一項具體實施例中，在式IIA中， R^{6a} 芳基為苯基。

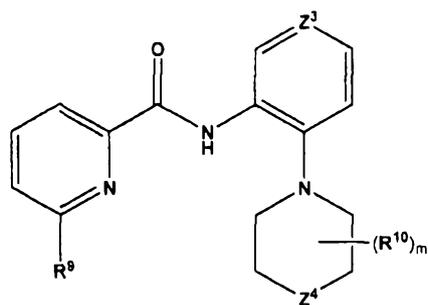
於另一項具體實施例中，在式IIA中， R^{6a} 苯基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括甲氧基、三氟甲基、氟基及氯基。

於另一項具體實施例中，式IIA化合物係選自包括：



其藥學上可接受之鹽或酯。

於另一項具體實施例中，式I化合物係以式III表示：



式III

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中在式 III 中：

Z^3 為 CH 或 N；

Z^4 為 CH_2 或 NH；

R^9 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (芳基)、芳基或雜芳基，其中該 R^9 芳基或雜芳基係經過碳原子連接至吡啶環，其中當該芳基或雜芳基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{10} 係選自包括烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (烷基)及 $-\text{N}$ (烷基) $_2$ ；且 m 為 0、1 或 2。

於另一項具體實施例中，在式 III 中，該 R^9 芳基或雜芳基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個選自包括雜環基、烷氧基、芳基及烷基之取代基取代。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， Z^1 為 N。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， Z^1 為 CH。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， Z^1 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， Z^2 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， Z^1 為 N，且 Z^2 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， Z^1 為 CH，且 Z^2 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， Z^1 為 N， Z^2 為 NH，且 n 為 0。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH_2 ，及 n 為 1。

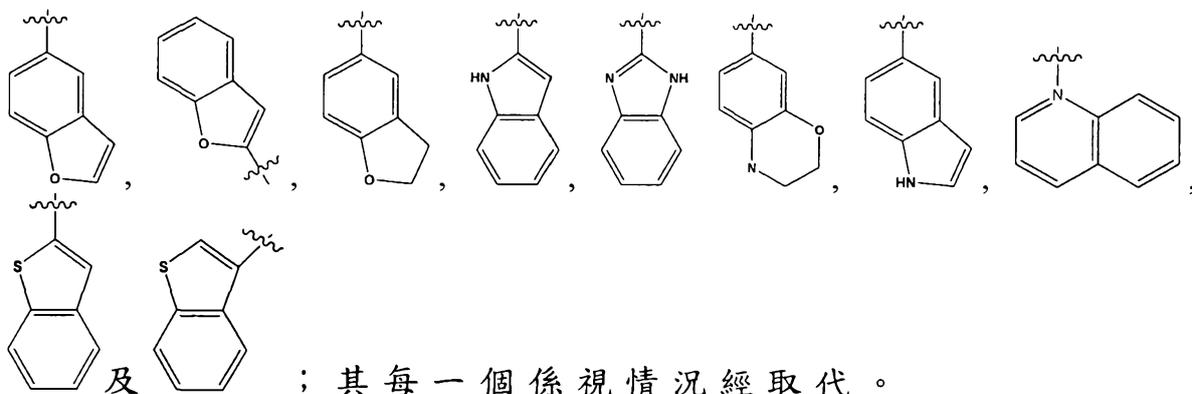
於另一項具體實施例中，在式 III 中， Z^1 為 CH， Z^2 為 CH_2 ，且 n 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， R^9 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 芳基。

於另一項具體實施例中，在式 III 中， R^9 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 芳基，其中該 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 芳基之芳基係視情況被 1 或多個選自包括鹵基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基及烷基之取代基取代。

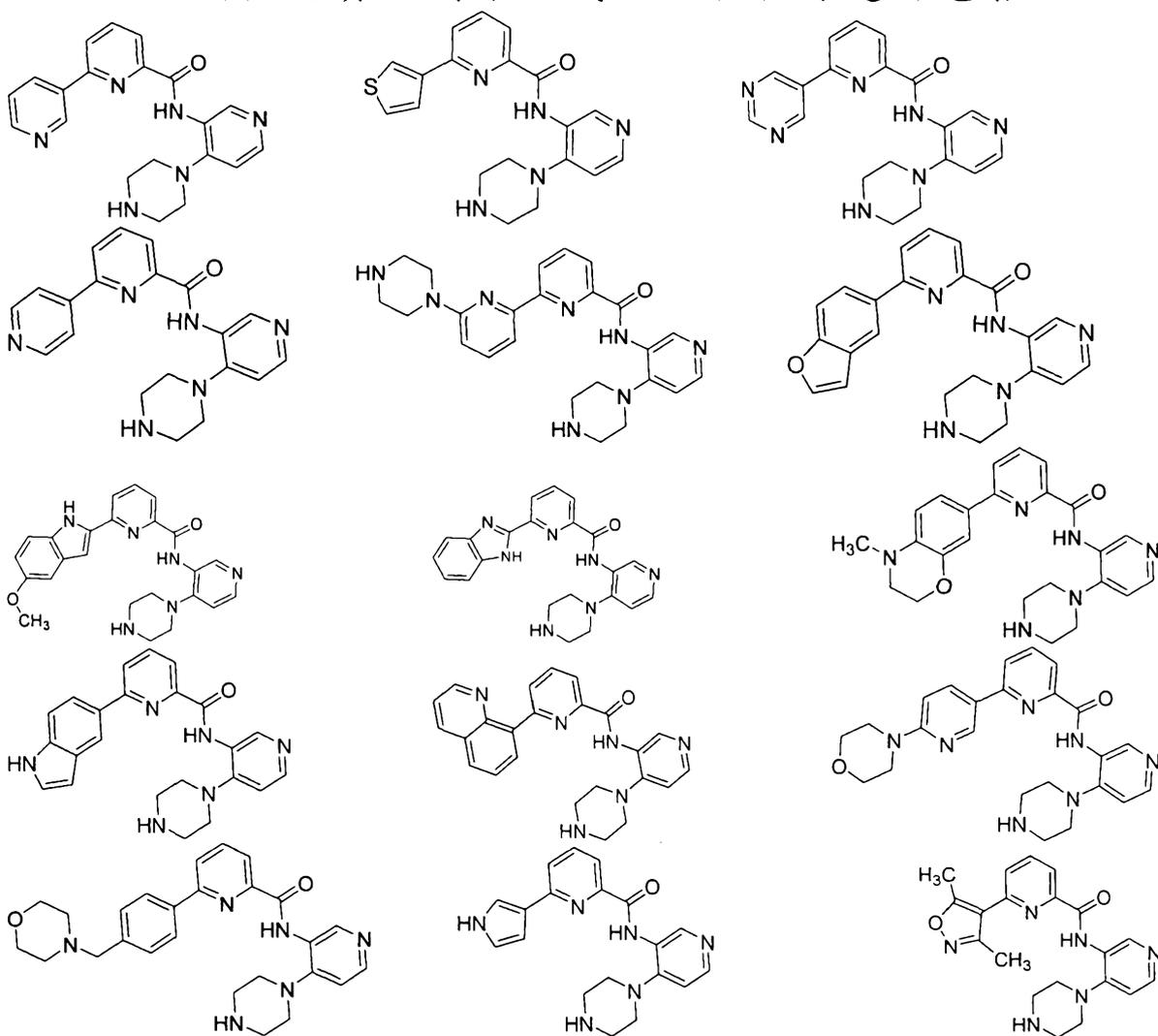
於另一項具體實施例中，在式 III 中， R^9 為芳基或雜芳基，且係選自包括：苯基、4-吡啶基、2-(6-(1-六氫吡啶基))吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并(二氫)呋喃基、3-吡啶基、2-硫苯基、3-硫苯基、5-嘓啶基、苯并吡咯基、苯并嗎福啉基、苯并吡啶基、苯基、3-吡咯基及喹啉基，其每一個係視情況經取代。

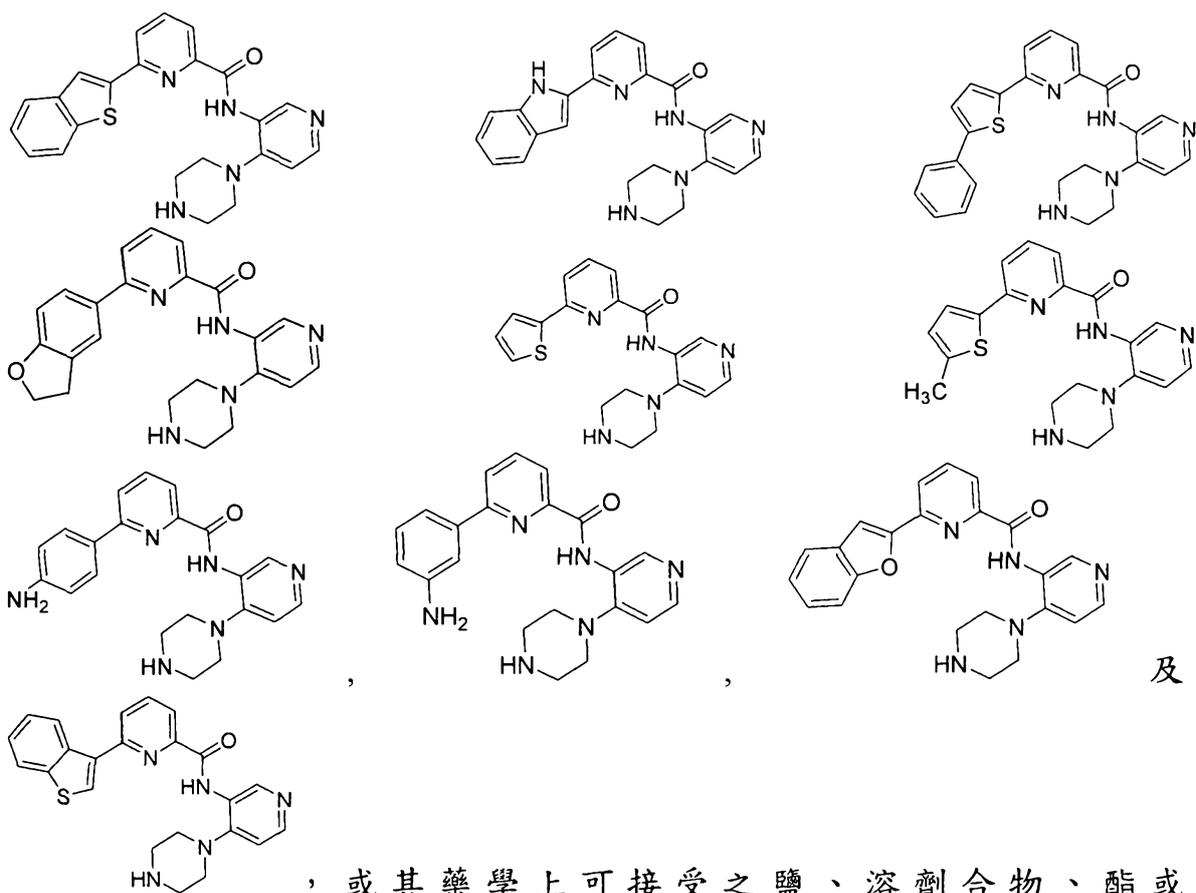
於另一項具體實施例中，在式 III 中， R^9 為芳基或雜芳基，且係選自包括：苯基、4-吡啶基、2-(6-(1-六氫吡啶基))吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并(二氫)呋喃基、3-吡啶基、2-硫苯基、3-硫苯基、5-嘓啶基、苯并吡咯基、苯并嗎福啉基、苯并吡啶基、苯基、3-吡咯基及喹啉基，其每一個係視情況經取代，其中該 R^9 苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并(二氫)呋喃基、苯并吡咯基、苯并嗎福啉基及苯并吡啶基係選自包括：



於另一項具體實施例中，在式 III 中，該 R⁹ 芳基或雜芳基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括 1-六氫吡啶基、甲氧基、甲基、1-嗎福啉基、-CH₂-(1-嗎福啉基) 及苯基。

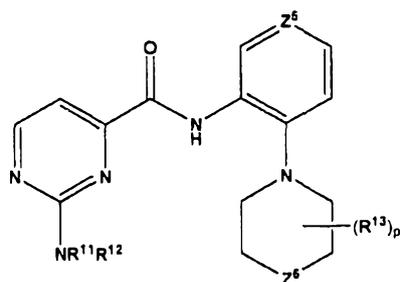
於另一項具體實施例中，式 III 化合物係選自包括：





前體藥物。

於另一項具體實施例中，式I化合物係以式IV表示：



式IV

或其藥學上可接受之鹽或酯，其中：

Z^5 為 CH 或 N；

Z^6 為 CH_2 或 NH；

R^{11} 與 R^{12} 係獨立為 H 與烷基，其中該烷基係視情況被芳基取代，或其中 R^{11} 與 R^{12} 和彼等所顯示經連接之氮原子一起為雜環基，其中當該雜環基具有兩個取代基在相鄰碳原子

上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{13} 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且 p 為 0、1 或 2。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中，該 $-NR^{11}R^{12}$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷氧基、鹵基、烷基、雜環基及芳基。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 N。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 CH。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 N，且 Z^6 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 N，且 Z^6 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 CH，且 Z^6 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 N， Z^6 為 NH，且 p 為 0。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 N， Z^6 為 CH_2 ，且 p 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 CH， Z^6 為 CH_2 ，且 p 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， R^{13} 為 $-NH_2$ 。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 N， Z^6 為 CH_2 ，

p 為 1，且 R^{13} 為 $-NH_2$ 。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， Z^5 為 CH， Z^6 為 CH_2 ，
p 為 1，且 R^{13} 為 $-NH_2$ 。

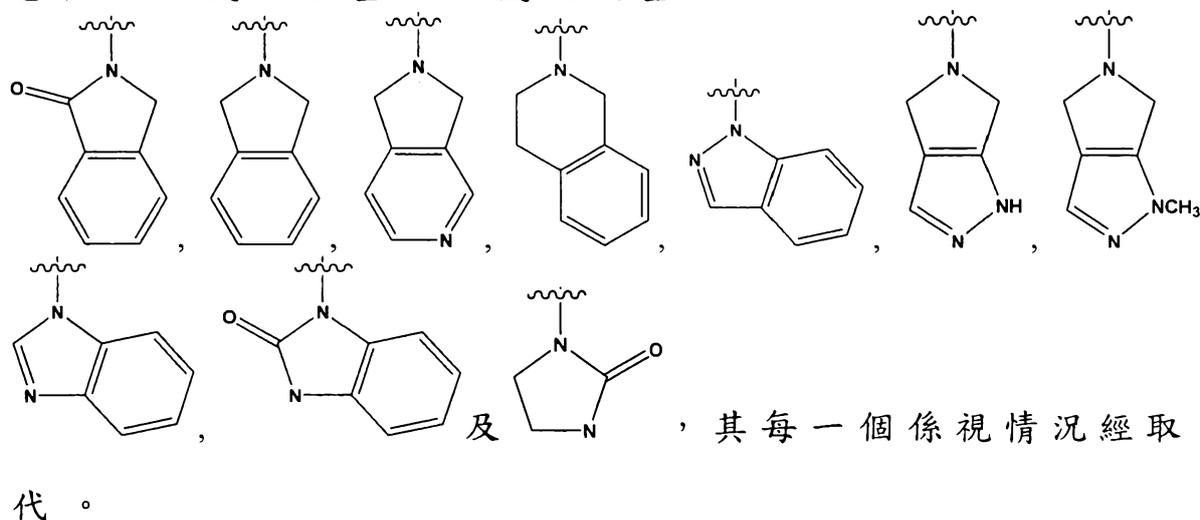
於另一項具體實施例中，在式 IV 中， R^{11} 與 R^{12} 係獨立為 H
與烷基。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中，該 R^{11} 與 R^{12} 烷基係
獨立為烷基-芳基。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中，該 R^{11} 與 R^{12} 烷基係
獨立為烷基-芳基，其中該烷基-芳基之"芳基"部份係視情況
被一或多個選自包括鹵基與烷氧基之取代基取代。

於另一項具體實施例中，在式 IV 中， R^{11} 與 R^{12} 係獨立選
自包括：H、甲基、 $-CH_2$ -(3-氟苯基)、 $-CH_2$ -(3-甲氧苯基)、 $-CH_2$ -
苯基、 $-CH_2CH_2$ -苯基、 $-CH_2CH_2$ -(3-甲氧苯基)及 $-CH_2CH_2$ -(3-氟
苯基)。

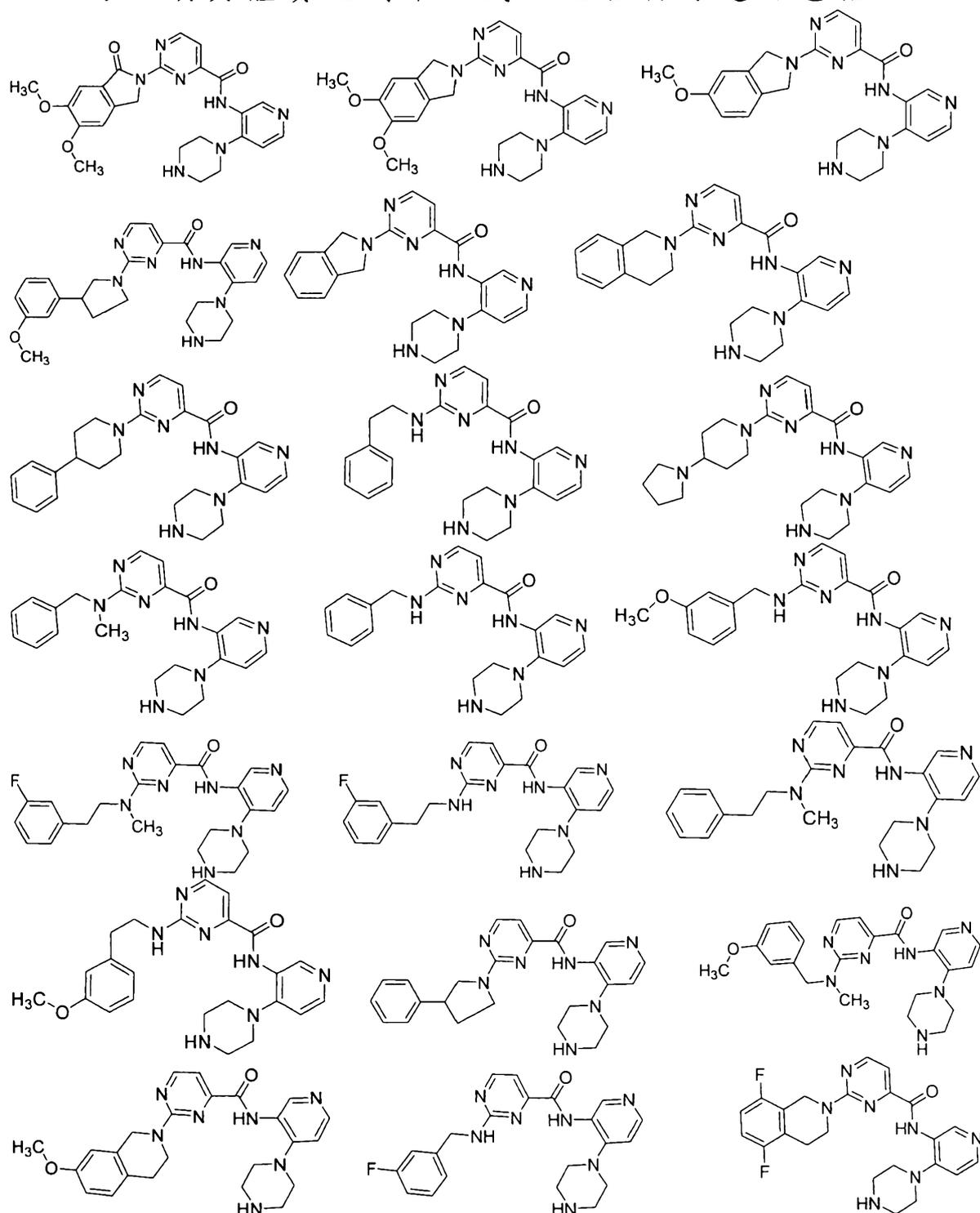
於另一項具體實施例中，在式 IV 中，該 $-NR^{11}R^{12}$ 係選自
包括：四氫吡咯基、六氫吡啶基，

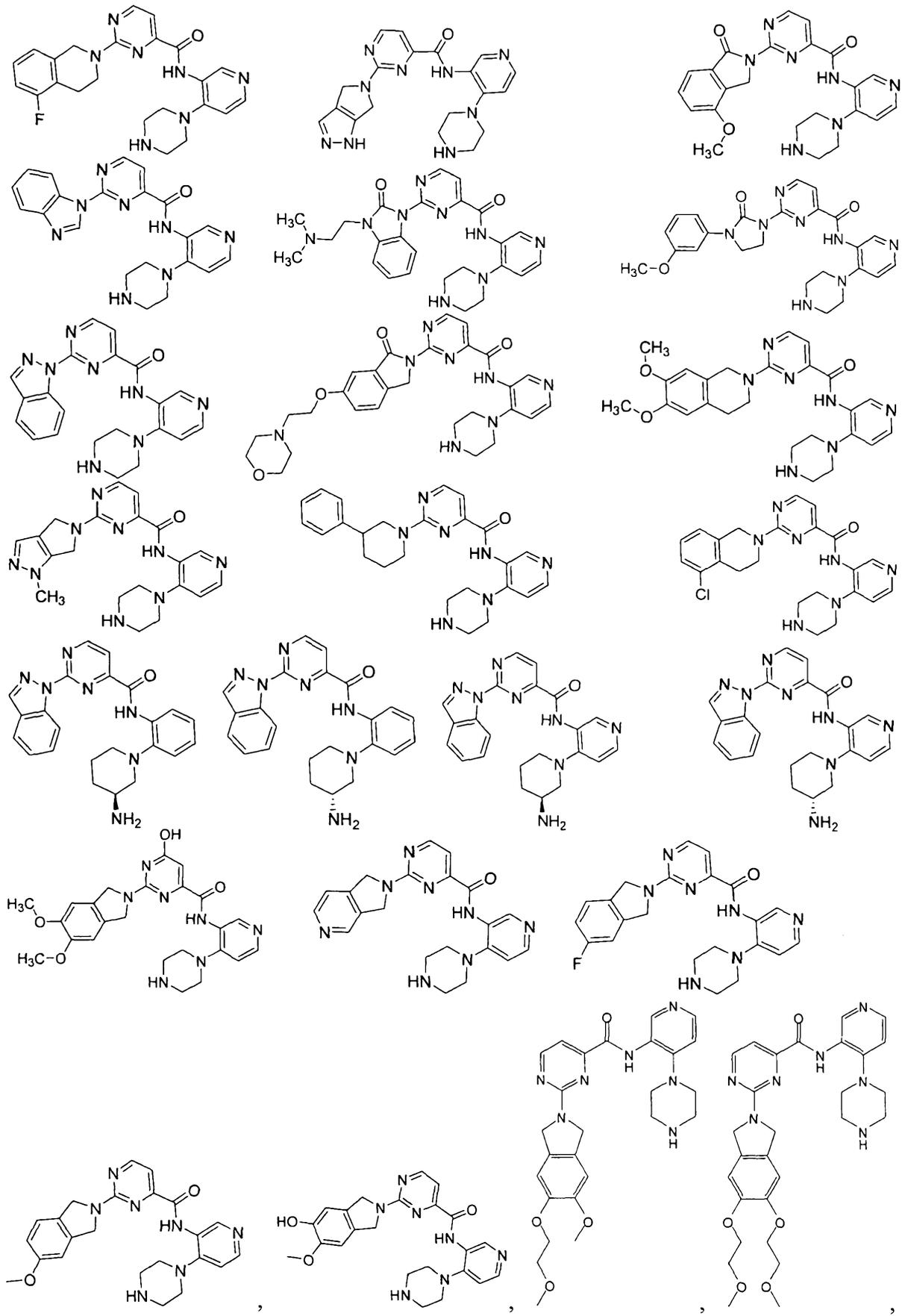


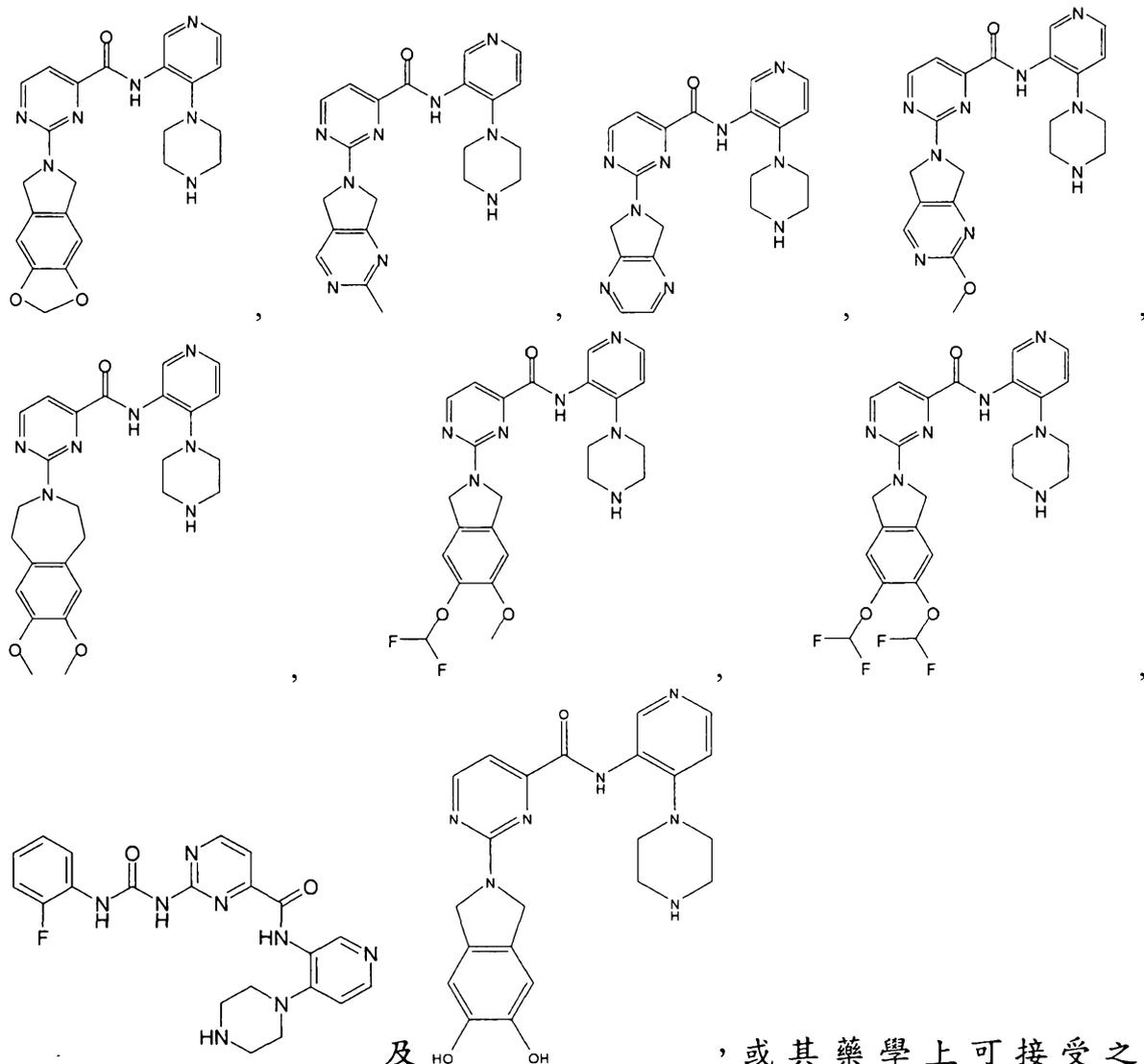
於另一項具體實施例中，在式 IV 中，該 $-NR^9R^{10}$ 雜環基，

視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括甲氧基、氟基、氯基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ (1-嗎福咪基)、2-甲氧苄基、苄基及1-四氫吡咯基。

於另一項具體實施例中，式IV化合物係選自包括：

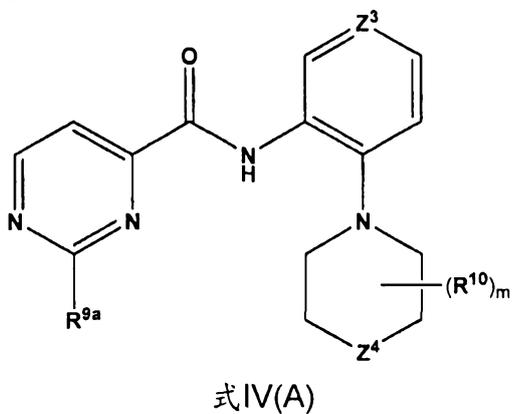






鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。

於另一項具體實施例中，式I化合物係以式IV(A)表示：



或其藥學上可接受之鹽或酯，其中在式III中：

Z³ 為 CH 或 N；

Z^4 為 CH_2 或 NH ；

R^{9a} 為 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-$ 芳基、芳基或雜芳基，其中各 R^2 係獨立為 H 或烷基，其中該 R^{9a} 芳基或雜芳基係經過碳原子連接至嘧啶環，其中當在任何前述 R^{9a} 基團中之各該 "芳基" 與 "雜芳基" 具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成第一個五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；其中當該五-至-六員雜環基、芳基或雜芳基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成第二個五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{10} 係選自包括烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 及 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ；且 m 為 0、1 或 2。

於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， R^{9a} 芳基或雜芳基，或該 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 芳基之 "芳基" 部份，視情況伴隨著該第一個與第二個五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括雜環基、雜芳基、烷氧基、烷基、芳氧基、二烷胺基、鹵基、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ 烷基、 $-\text{S}-$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})$ 烷基、 $-\text{O}-$ 烷基-環烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 。

於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， Z^1 為 N 。

於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， Z^1 為 CH 。

於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， Z^2 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， Z^2 為 NH 。

於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， Z^1 為 N ，且 Z^2 為

NH。

於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， Z^1 為 CH，且 Z^2 為 CH_2 。

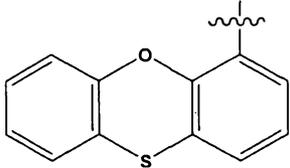
於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， Z^1 為 N， Z^2 為 NH，且 n 為 0。

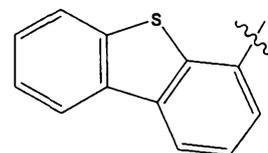
於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， Z^1 為 N， Z^2 為 CH_2 ，且 n 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， Z^1 為 CH， Z^2 為 CH_2 ，且 n 為 1。

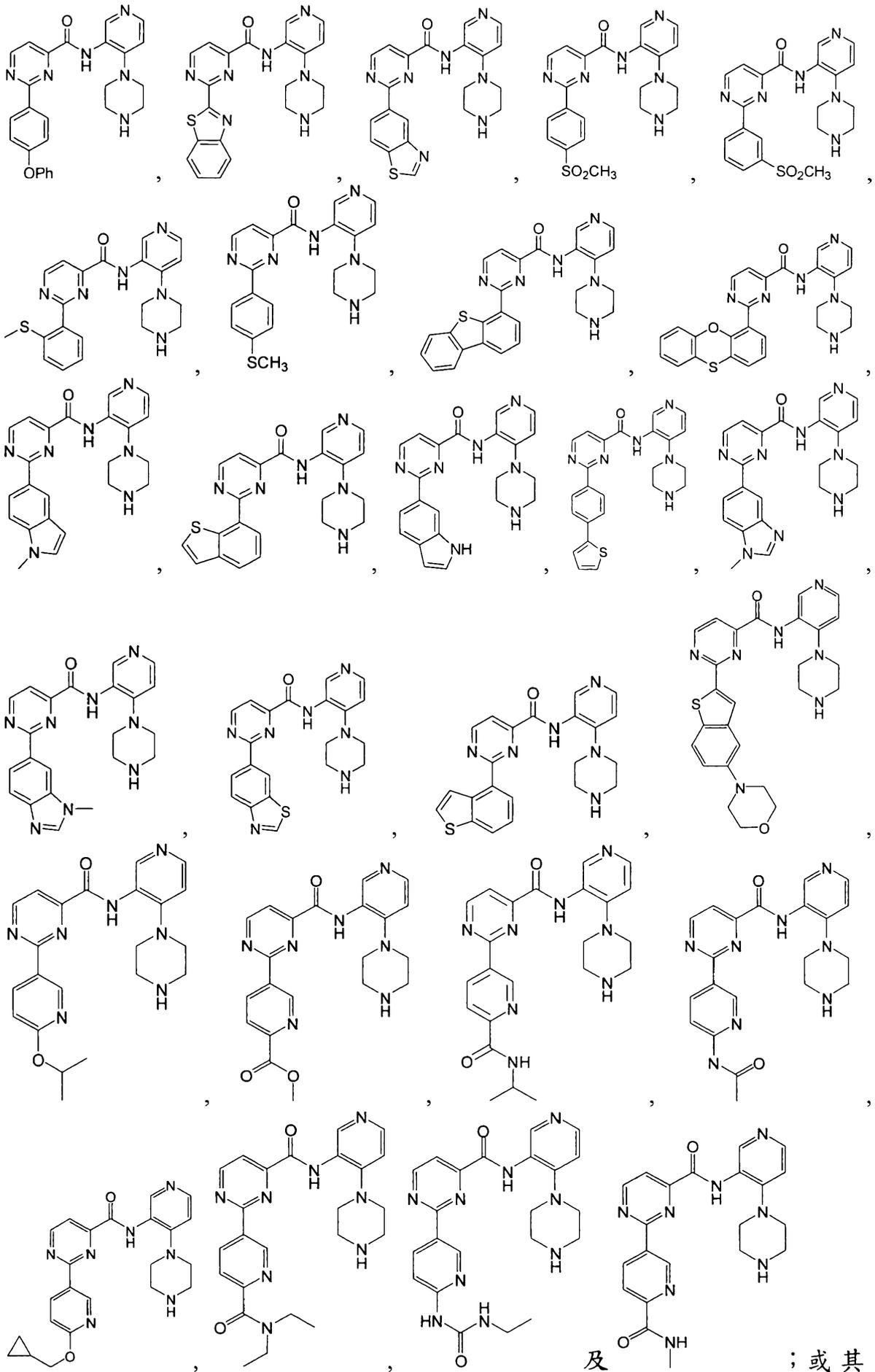
於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， R^{9a} 芳基或雜芳基，或該 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$ -芳基之"芳基"部份，視情況伴隨著該第一個與第二個五-至六-員雜環基、芳基及雜芳基，係選自包括：苯基、吡啶基、呋喃基、嗎福啉基、吡啶基、吡嗪基、噁啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并吡啶基、苯

并噻唑基、異吡啶基、苯并咪唑基、噁唑基、

及 ，其每一個係視情況經取代。

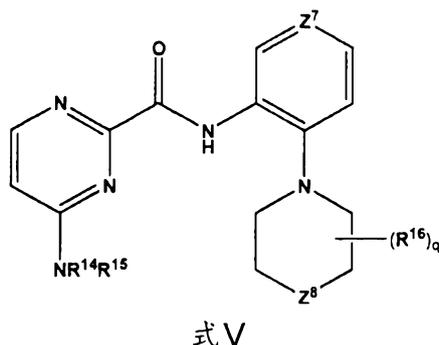


於另一項具體實施例中，在式 IV(A) 中， R^{9a} 芳基或雜芳基，或該 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2$ -芳基之"芳基"部份，視情況伴隨著該第一個與第二個五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係



藥學上可接受之鹽。

於另一項具體實施例中，式I化合物係以式V表示：



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

Z^7 為 CH 或 N；

Z^8 為 CH_2 或 NH；

R^{14} 與 R^{15} 和彼等所顯示經連接之氮原子一起為雜環基，其中當該雜環基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基和彼等所連接之碳原子一起形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{16} 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且

q 為 0、1 或 2。

於另一項具體實施例中，在式V中，該 $-NR^{14}R^{15}$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷氧基、鹵基、烷基及芳基。

於另一項具體實施例中，在式V中， Z^7 為 N。

於另一項具體實施例中，在式V中， Z^7 為 CH。

於另一項具體實施例中，在式V中， Z^8 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式V中， Z^8 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 V 中， Z^7 為 N，且 Z^8 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 V 中， Z^7 為 N，且 Z^8 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 V 中， Z^7 為 CH，且 Z^8 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 V 中，q 為 0。

於另一項具體實施例中，在式 V 中， Z^7 為 N， Z^8 為 NH，且 q 為 0。

於另一項具體實施例中，在式 V 中，q 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 V 中， Z^7 為 N， Z^8 為 CH_2 ，且 q 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 V 中， Z^7 為 CH， Z^8 為 CH_2 ，且 q 為 1。

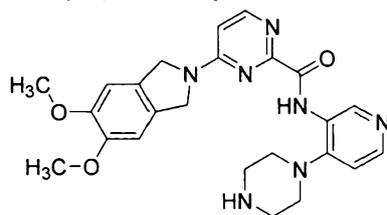
於另一項具體實施例中，在式 V 中， R^{16} 為 $-\text{NH}_2$ 。

於另一項具體實施例中，在式 V 中， Z^7 為 N， Z^8 為 CH_2 ，q 為 1，且 R^{16} 為 $-\text{NH}_2$ 。

於另一項具體實施例中，在式 V 中， Z^7 為 CH， Z^8 為 CH_2 ，q 為 1，且 R^{16} 為 $-\text{NH}_2$ 。

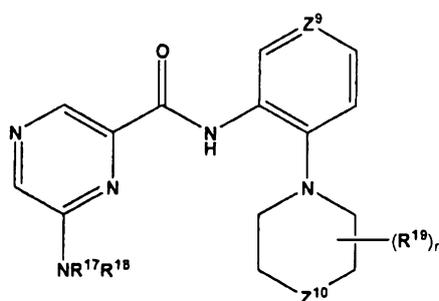
於另一項具體實施例中，在式 V 中， $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 為苯并稠合之四氫吡咯，其係視情況經取代。

於另一項具體實施例中，式 V 化合物為



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。

於另一項具體實施例中，式 I 化合物係以式 VI 表示：



式VI

或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，其中：

Z^9 為 CH 或 N；

Z^{10} 為 CH_2 或 NH；

R^{17} 與 R^{18} 和彼等所顯示經連接之氮原子一起為雜環基，其中當該雜環基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基和彼等所連接之碳原子一起形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{19} 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且 r 為 0、1 或 2。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中，該 $-NR^{17}R^{18}$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷氧基、鹵基、烷基及芳基。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^9 為 N。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^9 為 CH。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^{10} 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^{10} 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^9 為 N，且 Z^{10} 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^9 為 N，且 Z^{10} 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^9 為 CH，且 Z^{10} 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， q 為 0。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^9 為 N， Z^{10} 為 NH，且 q 為 0。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， q 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^9 為 N， Z^{10} 為 CH_2 ，且 q 為 1。

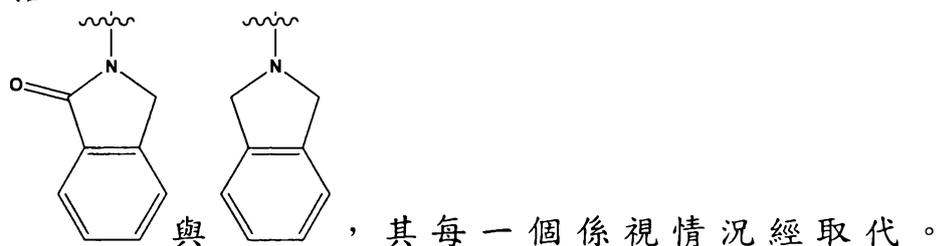
於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^9 為 CH， Z^{10} 為 CH_2 ，且 q 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， R^{19} 為 $-NH_2$ 。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^9 為 N， Z^{10} 為 CH_2 ， q 為 1，且 R^{19} 為 $-NH_2$ 。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， Z^9 為 CH， Z^{10} 為 CH_2 ， q 為 1，且 R^{19} 為 $-NH_2$ 。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中， $-NR^{17}R^{18}$ 係選自包括：

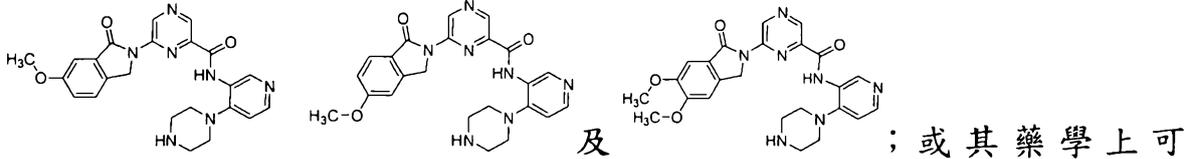


於另一項具體實施例中，在式 VI 中，該 $-NR^{13}R^{14}$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個烷氧基取代基取代。

於另一項具體實施例中，在式 VI 中，該 $-NR^{13}R^{14}$ 雜環基，

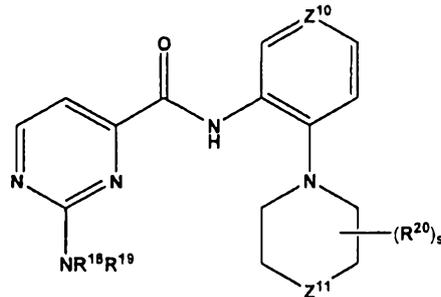
視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個烷氧基取代基取代，其中該烷氧基為甲氧基。

於另一項具體實施例中，式VI化合物係選自包括：



或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。

於另一項具體實施例中，式I化合物係以式VII表示：



式VII

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Z^{10} 為 CH 或 N；

Z^{11} 為 CH_2 或 NH；

R^{18} 與 R^{19} 和彼等所顯示經連接之氮原子一起為雜芳基，其中當該雜環基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基和彼等所連接之碳原子一起形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{20} 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且

s 為 0、1 或 2。

於另一項具體實施例中，在式VII中，該 $-NR^{17}R^{18}$ 雜芳基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視

情況被一或多個選自包括雜芳基與芳基之取代基取代。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{10} 為 N。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{11} 為 CH。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{11} 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{11} 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{10} 為 N，且 Z^{11} 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{10} 為 N，且 Z^{11} 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{10} 為 CH，且 Z^{11} 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{10} 為 N， Z^{11} 為 NH，且 s 為 0。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{10} 為 N， Z^{11} 為 CH_2 ，且 s 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{10} 為 CH， Z^{11} 為 CH_2 ，且 s 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{10} 為 N， Z^{11} 為 CH_2 ，s 為 1，且 R^{19} 為 $-\text{NH}_2$ 。

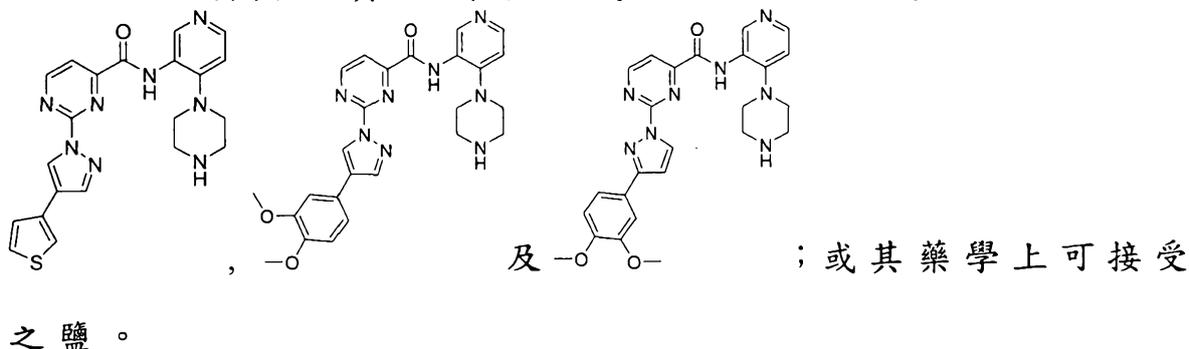
於另一項具體實施例中，在式 VII 中， Z^{10} 為 CH， Z^{11} 為 CH_2 ，s 為 1，且 R^{19} 為 $-\text{NH}_2$ 。

於另一項具體實施例中，在式 VII 中， $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 為吡啶基，其係視情況經取代。

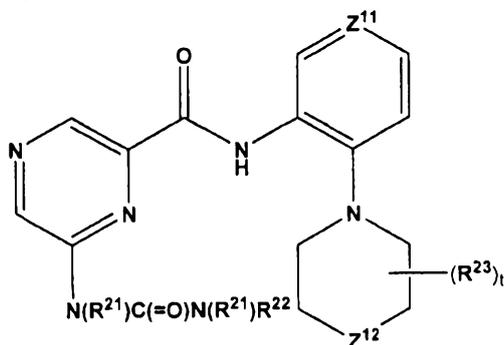
於另一項具體實施例中，在式 VII 中，該 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 雜芳基，

視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括視情況經取代之硫苯基與視情況經取代之芳基。

於另一項具體實施例中，式VII化合物係選自包括：



於另一項具體實施例中，式I化合物係以式VIII表示：



式VIII

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Z^{11} 為 CH 或 N；

Z^{12} 為 CH_2 或 NH；

各 R^{21} 係獨立為 H 或烷基；

R^{22} 為芳基，其中當該芳基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基和彼等所連接之碳原子一起形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{23} 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且

t 為 0、1 或 2。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中，該 R^{22} 芳基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被鹵基取代。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， Z^{11} 為 N。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， Z^{12} 為 CH。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， Z^{12} 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， Z^{12} 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， Z^{11} 為 N，且 Z^{12} 為 NH。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， Z^{11} 為 N，且 Z^{12} 為 CH_2 。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， Z^{11} 為 CH，且 Z^{12} 為 CH_2 。

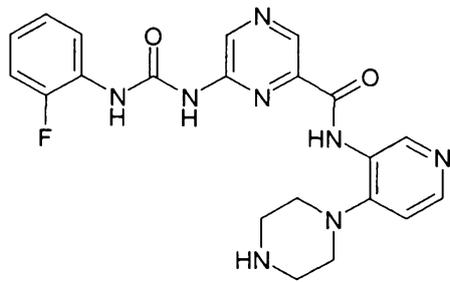
於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， Z^{11} 為 N， Z^{12} 為 NH，且 t 為 0。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， Z^{11} 為 N， Z^{12} 為 CH_2 ，且 t 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， Z^{11} 為 N， Z^{12} 為 CH_2 ，且 t 為 1。

於另一項具體實施例中，在式 VIII 中， R^{22} 為視情況經取代之苯基。

於另一項具體實施例中，式 VIII 化合物為：



或其藥學上可接受之鹽。

【實施方式】

製造本發明化合物之方法

一般方法

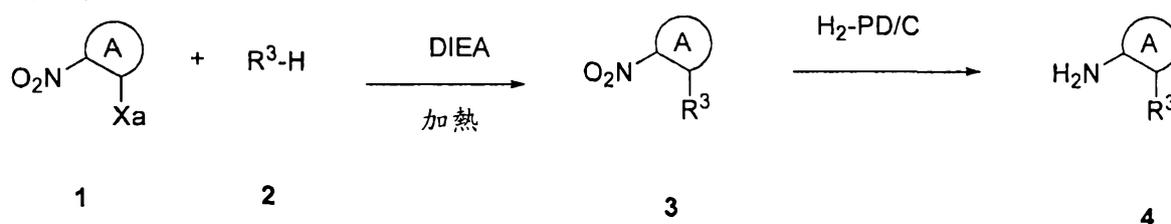
市購可得之溶劑、試劑及中間物係以剛收到時之情況使用。不能市購取得之試劑與中間物係以如下文所述之方式製備。¹H NMR 光譜係於 Varian AS-400 (400 MHz) 上獲得，且以距 Me₄Si 低磁場之 ppm 報告，其中質子數、多重性及偶合常數(以赫茲表示)係以括弧方式指示。在提出 LC/MS 數據之情況下，分析係使用 Applied Biosystems API-100 質譜儀與 Shimadzu SCL-10A LC 管柱進行：Altech 鉑 C18, 3 微米, 33 毫米 x 7 毫米內徑；梯度液流量：0 分鐘 - 10% CH₃CN, 5 分鐘 - 95% CH₃CN, 7 分鐘 - 95% CH₃CN, 7.5 分鐘 - 10% CH₃CN, 9 分鐘 - 終止。MS 數據係使用 Agilent 技術 LC/MSD SL 或 1100 系列 LC/MSD 質譜儀獲得。最後化合物係藉由 PrepLC，使用 Varian Pursuit XRs C18 10 微米 250 x 21.2 毫米之管柱，及流動相 A 與 B 之溶離劑混合物純化。流動相 A 係由 H₂O 中之 0.1% TFA 所組成，而流動相 B 係由 CH₃CN (95%) / H₂O (5%) / TFA (0.1%) 所組成。流動相 A 與 B 之混合物係於室溫下，經過管柱，在 20 毫升/分鐘之流率下溶離。所有最後分開化合物之純度係藉由 LCMS，使用

Higgins Haisil HL C18 5u 150 x 4.6 毫米管柱，及流動相 A 與 B 之溶離劑混合物確認，其中流動相 A 係由 H₂O 中之 0.1% TFA 所組成，而流動相 B 係由 CH₃CN (95%) / H₂O (5%) / TFA (0.1%) 所組成。管柱係在 3 毫升/分鐘之流率下，於 60°C 之溫度下溶離。中間化合物係藉由 LCMS，使用 Higgins Haisil HL C18 5u 50 x 4.6 毫米管柱，及流動相 A 與 B 之溶離劑混合物作特徵鑒定，其中流動相 A 係由 H₂O 中之 0.1% TFA 所組成，而流動相 B 係由 CH₃CN (95%) / H₂O (5%) / TFA (0.1%) 所組成。管柱係在 3 毫升/分鐘之流率下，於 60°C 之柱溫下溶離。

可用於製造式 I-VI 化合物之方法係於下文在各種圖式中敘述

圖式 1 係說明關於製造式 4 中間物胺化合物之方法。

圖式 1

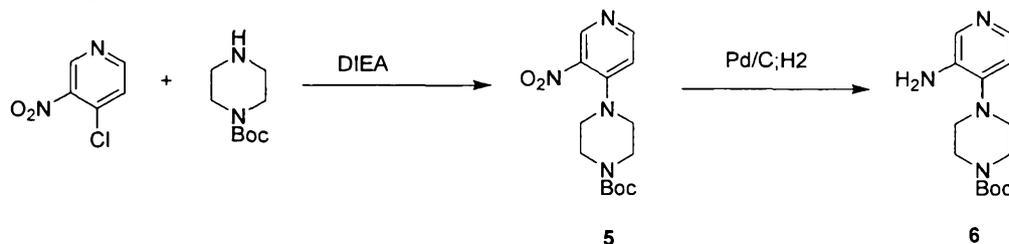


其中 X^a 為 F 或 Cl，且 R³ 與環 A 均如上文關於式 (I) 化合物所定義。

可使式 1 硝基取代之芳基或雜芳基衍生物，與式 2 六氫吡啶化合物，於二異丙基乙胺 (DIEA) 存在下，加熱或利用微波輔助方法偶合，以提供經偶合之化合物 3。式 3 化合物之硝基可接著使用適當方法還原，以提供式 4 中間物胺化合物。

實例 - 中間物 6 之製備：

圖式 2



中間物 5：

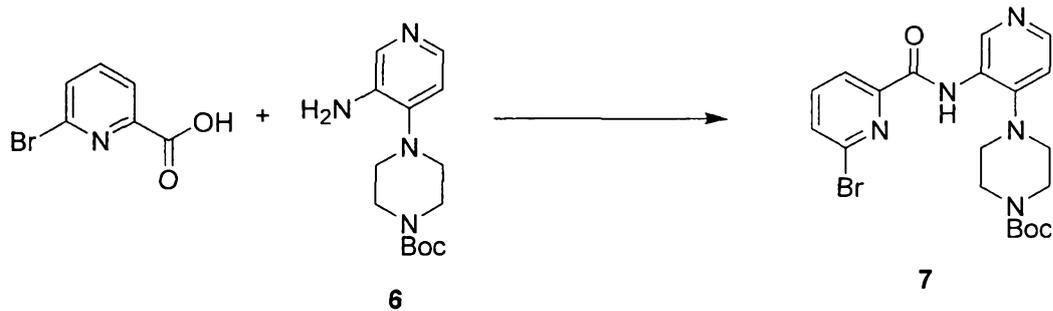
使 3-硝基-4-氯吡啶 (10 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (25 毫升) 與二乙基異丙胺 (20 毫莫耳) 中，接著，將 Boc 六氫吡啶 (10 毫莫耳) 添加至上述溶液中，同時在 0°C 下冷卻，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使二氯甲烷在真空下蒸發。將所形成之固體於二氯甲烷中萃取，且以檸檬酸與鹽水溶液洗滌。蒸發二氯甲烷，獲得黃色固體，4-(3-硝基-吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，將其使用於下一步驟，無需純化。

中間物 6：

使 3-硝基-4-boc 六氫吡啶基吡啶溶於醋酸乙酯中，並添加數滴醋酸。使所形成之溶液接受 Pd/C (10%，10 毫莫耳%)，且保持於氫大氣及室溫下。攪拌過夜，並監測反應發展，直到反應完成為止。使反應溶液經過矽藻土過濾，及濃縮，而得產物，4-(3-氨基-吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，良好產率 (80%)。

中間物 7：

圖式 3

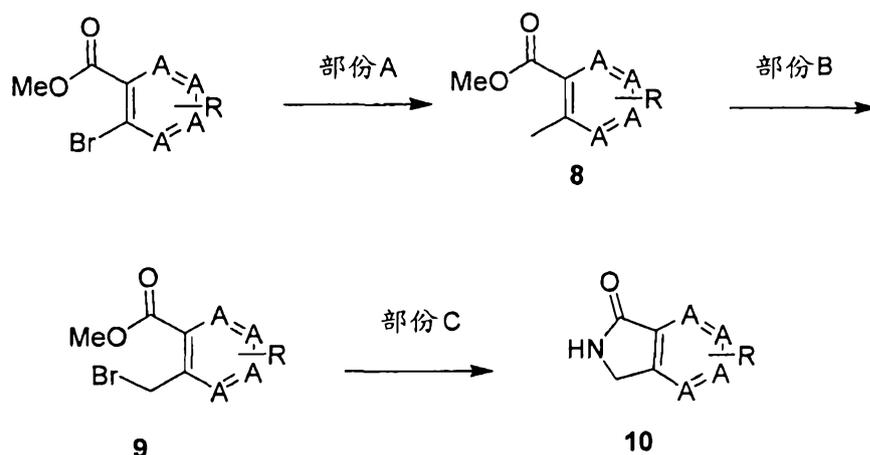


將 4-(3-胺基-吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (5.9 克，21.2 毫莫耳)、6-溴-吡啶-2-羧酸 (19.3 克，95.5 毫莫耳)、六氟磷酸 O-(7-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏷 (12.1 克，31.8 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (11.1 毫升，63.6 毫莫耳) 在 DMF (106 毫升) 中之混合物，於室溫下攪拌過夜。在真空下移除溶劑，使所形成之油溶於醋酸乙酯中。將有機層以稀鹽酸，稀氫氧化鈉溶液，接著以鹽水洗滌，及以無水硫酸鈉脫水乾燥。移除溶劑，而產生濃稠油，使其藉管柱層析純化 (SiO₂，10% 甲醇/二氯甲烷)，而產生化合物 5 (8.3 克米黃色固體，85%)。HPLC-MS t_R = 3.25 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₂₀H₂₄BrN₅O₃ 之質量計算值，462.34，發現值 LCMS m/z 462 & 464 (M+H)。

關於製造苯并內醯胺衍生物之方法

實例 - 中間物 10 之製備：

圖式 4



中間物 8 (部份 A)：

將 2-溴基-5-甲氧基芳基羧酸甲酯 (81.61 毫莫耳)、三甲基環硼氧烷 (13.36 毫升, 97.93 毫莫耳)、Pd(dppf)Cl₂ (1.0 克, 1.36 毫莫耳)、二氧陸園 (350 毫升)、水 (50 毫升) 及 Cs₂CO₃ (22.5 克, 163 毫莫耳) 在 110°C (油浴) 及氮氣下攪拌 16 小時。於冷卻後, 藉過濾移除固體。使溶液濃縮, 及藉 SGC 純化 (10:1 EtOAc/己烷), 獲得 8。

中間物 9：

使化合物 8 (4.4 克, 24.2 毫莫耳) 溶於四氯化碳 (80 毫升) 中, 並添加 N-溴基琥珀醯亞胺 (4.48 克, 24.2 毫莫耳) 與過氧化二苯甲醯 (276 毫克, 1.13 毫莫耳)。將反應混合物於回流下攪拌 3 小時, 然後過濾固體, 並以醚洗滌。將合併之有機層以水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮, 提供所要之產物 9。

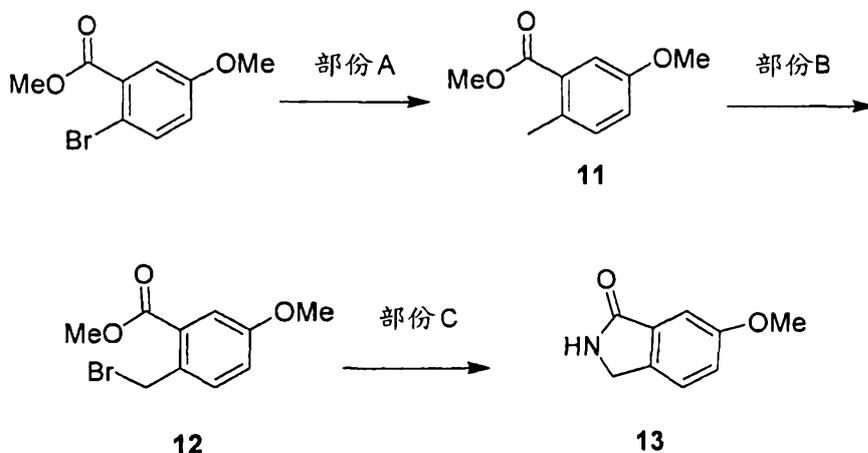
中間物 10：

使化合物 9 (124.0 毫莫耳) 溶於 MeOH 中之 7M 氨 (150 毫升) 內, 並在密封壓力燒瓶中, 於 60°C 下攪拌過夜。使反應混合物冷卻, 及在減壓下移除溶劑。使殘留物懸浮於醋酸乙

酯中，並攪拌 30 分鐘。過濾固體，且溶於二氯甲烷中。將二氯甲烷以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，提供所要之產物 10。

實例 - 中間物 13 之製備：

圖式 5



中間物 11：

將 2-溴基-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (20.0 克，81.61 毫莫耳)、三甲基環硼氧烷 (13.36 毫升，97.93 毫莫耳)、Pd(dppf)Cl₂ (1.0 克，1.36 毫莫耳)、二氧陸園 (350 毫升)、水 (50 毫升) 及 Cs₂CO₃ (22.5 克，163 毫莫耳) 在 110°C (油浴) 及氮氣下攪拌 16 小時。於冷卻後，藉過濾移除固體。使溶液濃縮，並藉 SGC 純化 (10:1 EtOAc/己烷)，獲得 11 (12.1 克，80%)。對式 C₁₀H₁₂NO₃ 之質量計算值，180.20，發現值 LCMS m/z 181.20 (M+H)。NMR (H¹)；2.35 (3H, CH₃) 3.73 (3H, -OCH₃), 3.88 (3H, CO₂-CH₃), 6.86-7.5 (m, 3H, 芳族)

中間物 12：

使化合物 11 (4.4 克，24.2 毫莫耳) 溶於四氯化碳 (80 毫升) 中，並添加 N-溴基琥珀醯亞胺 (4.48 克，24.2 毫莫耳) 與過氧

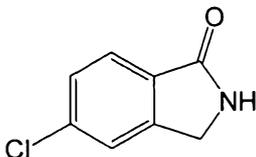
化二苯甲醯(276毫克, 1.13毫莫耳)。將反應混合物於回流下攪拌3小時, 然後過濾固體, 並以醚洗滌。將合併之有機層以水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮, 提供所要之產物 12 (6.1克, 98%)。對式 $C_{10}H_{11}BrO_3$ 之質量計算值 259.10, 發現值 LCMS m/z 260 (M+H), NMR (H^1); 4.50 (2H, CH₂-Br) 3.73 (3H, -OCH₃), 3.88 (3H, CO₂-CH₃), 6.86-7.5 (m, 3H, 芳族)

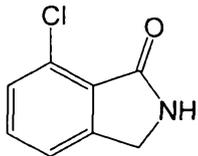
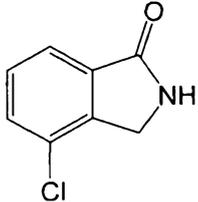
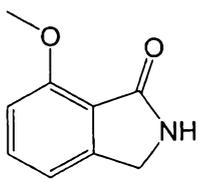
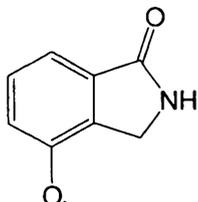
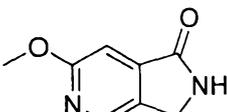
中間物 13:

使化合物 12 (32.0克, 124.0毫莫耳) 溶於 MeOH 中之 7M 氬 (150毫升) 內, 並在密封壓力燒瓶中, 於 60°C 下攪拌過夜。使反應混合物冷卻, 及在減壓下移除溶劑。使殘留物懸浮於醋酸乙酯中, 並攪拌 30 分鐘。過濾固體, 且溶於二氯甲烷中。將二氯甲烷以水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮, 提供所要之產物 13 (13.5克, 67%)。對式 $C_9H_9NO_2$ 之質量計算值 163.17, 發現值 LCMS m/z 164.2 (M+H), NMR (H^1); 4.20 (2H, CH₂) 3.73 (3H, -OCH₃), 3.88, 6.86-7.5 (m, 3H, 芳族), 8.0 (NH)

表-1 中之化合物 14-19 可藉由基本上按照上文實例中所述之類似實驗程序合成

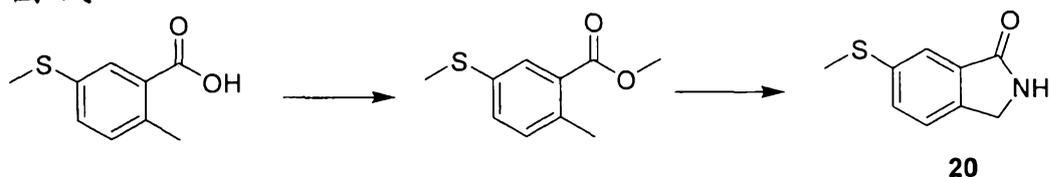
表 1

化合物	結構	正確質量	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
14		167.0	168.1	1.09

15		167.0	168.0	1.08
16		167.0	168.1	1.09
17		163.1	164.1	0.82
18		163.1	164.1	0.92
19		164.1	165.20	0.85

中間物 20：

圖式 6

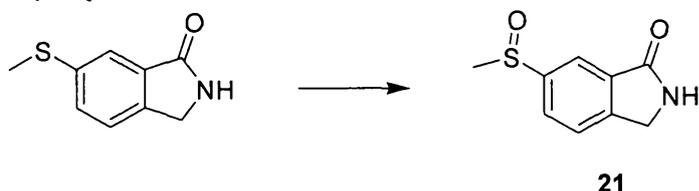


於 2-甲基-5-甲硫基-苯甲酸 (250 毫克，1.37 毫莫耳) 在 10 毫升 1:1 苯/甲醇混合物中之溶液內，添加 2.74 毫莫耳 TMSCHN₂。將反應物於室溫下攪拌 0.5 小時。移除溶劑，而得 250 毫克化合物 **20**，為黃色油 (93%)。使用此物質，無需進一步純化。

NMR (H^1); 2.48 (s, 3H, CH₃) 2.54 (s, 3H, SCH₃), 3.88 (s, 3H, CO₂-CH₃),
7.10-7.8 (m, 3H, 芳族)

中間物 21:

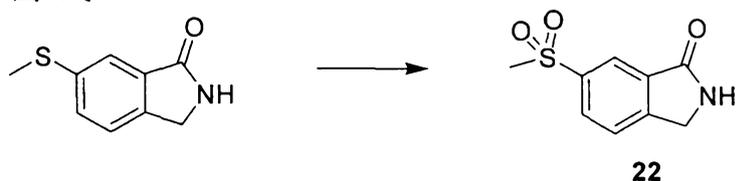
圖式 7



於 **20** (1.034 克, 5.27 毫莫耳) 在四氯化碳 (15 毫升) 中之溶液內, 添加 N-溴基琥珀醯胺 (0.935 克, 5.27 毫莫耳) 與過氧化二苯甲醯 (47 毫克, 0.19 毫莫耳)。將混合物於回流下加熱過夜。使溶液於冰上冷卻, 並濾出固體。移除溶劑, 產生黃色油, 將其在甲醇中之過量 7M NH₃ 內, 於壓力容器中, 在 70°C 下攪拌過夜。移除溶劑, 及使所形成之粗製物於急驟式管柱上純化 (SiO₂, 己烷/醋酸乙酯), 獲得化合物 **21**, 為灰白色固體 (158 毫克, 17%)。NMR (H^1); 2.51 (s, 3H, SCH₃), 4.3 (s, 2H, -CH₂), 7.44-7.5 (m, 3H, 芳族)

實例 22:

圖式 8

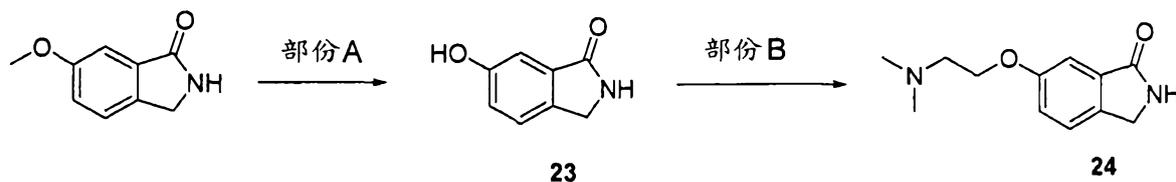


於化合物 **20** (40 毫克, 0.223 毫莫耳) 在 5 毫升 DCM 中之溶液內, 添加 0.223 毫克 MCPBA。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。以水洗滌粗製物, 並使有機物質在真空下濃縮; 對式 C₉H₉NO₂S 之質量計算值 195.04 發現值 LCMS m/z 196.42

(M+H) 使用產物無需進一步純化。

中間物 24：

圖式 9



中間物 23：

使實例化合物 13 (150 毫克, 0.92 毫莫耳) 溶於 DCM (20 毫升) 中, 並冷卻至 -78°C 。於此混合物中, 逐滴添加 BBr_3 (1M, 1.2 毫升)。1 小時後, 使混合物溫熱至室溫, 並再攪拌 2 小時。然後添加另一份之 BBr_3 (1M, 1.2 毫升), 且將所形成之混合物加熱至回流, 及攪拌過夜。於冷卻至室溫後, 添加 EtOAc (100 毫升), 並將有機物質以水、鹽水洗滌, 且以 Na_2SO_4 脫水乾燥。於濃縮後, 將殘留物使用於下一步驟, 無需進一步純化。HPLC-MS $t_{\text{R}} = 0.58$ 分鐘 (UV_{254} 毫微米); 對式 $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$ 之質量計算值 149.0, 發現值 LCMS m/z 150.1 (M+H).

中間物 24：

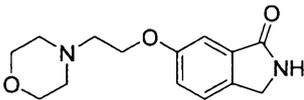
將實例化合物 23 (50 毫克, 0.33 毫莫耳) 添加至 Cs_2CO_3 (326 毫克, 1.0 毫莫耳)、氯化 2-二甲胺基乙烷 (HCl 鹽, 50 毫克) 在 DMF (5 毫升) 中之混合物內。將所形成之混合物加熱至 60°C , 並攪拌過夜。於冷卻至室溫後, 藉過濾移除鹼, 及將溶劑以濃縮移除。使殘留物以管柱純化 (矽膠, $\text{DCM}/\text{MeOH} = 95:5$ 至 $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 90:5:5$), 獲得產物 24 (53 毫克), 為帶黃色固體。HPLC-MS $t_{\text{R}} = 0.56$ 分鐘 (UV_{254} 毫微米); 對式

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ 之質量計算值 220.1, 發現值 LCMS m/z 221.1 (M+H).

中間物 25

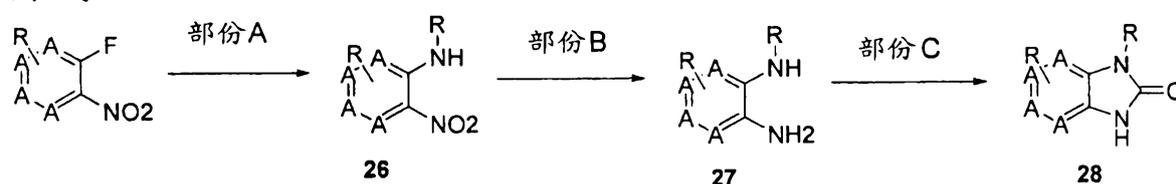
表 2 中之化合物 25 係以上文關於中間物 24 之程序中所述之相同程序製成。

表 2

化合物 #	化合物 編號	正確質量	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
25		262.1	263.1	0.59

中間物 28

圖式 10



中間物 26:

使 2-氟基硝基芳環 (6 克, 43 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (12 克, 86 毫莫耳) 溶於無水 THF (80 毫升) 中。使混合物冷卻至 $0^\circ C$, 並添加胺 (4.6 克, 88 毫莫耳)。使所形成之混合物溫熱至室溫, 並攪拌 24 小時。經過矽藻土過濾混合物, 及濃縮。將殘留物使用於下一步驟, 無需進一步純化。

中間物 27:

使硝基化合物 26 (7.8 克, 粗製) 溶於 THF (50 毫升) 中, 並於氫氣下添加 Pd/C (10%, 1 克)。將混合物以 H_2 (40 psi) 處理, 並攪拌 2 小時。經過矽藻土過濾混合物, 及在減壓真空下濃縮, 獲得粗產物 27, 將其使用於下一步驟, 未進行任何進

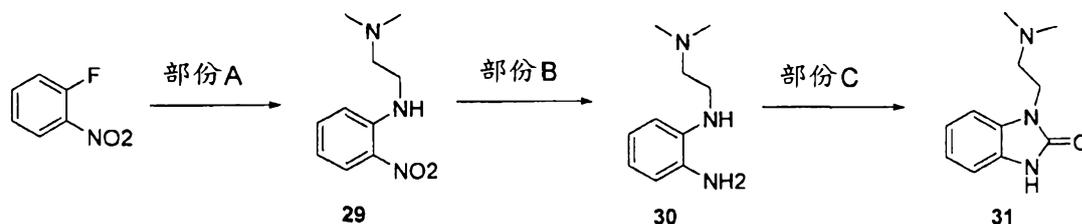
一步純化。

中間物 28：

使化合物 27 (7.0 克，粗製) 溶於 DMF (20 毫升) 與 CDI (6.5 克，40 毫莫耳) 中。將混合物加熱至高達 110°C，並攪拌 2 小時。於冷卻至室溫後，藉由在減壓下濃縮而移除 DMF。使殘留物以管柱純化 (矽膠，DCM/MeOH = 95:5 至 DCM/MeOH/Et₃N = 90:5:5)，獲得產物 28 (5.2 克)，為帶黃色固體。

中間物 31 之製備：

圖式 11



中間物 29：

使 2-氟硝基苯 (6 克，43 毫莫耳) 與 K₂CO₃ (12 克，86 毫莫耳) 溶於無水 THF (80 毫升) 中。使混合物冷卻至 0°C，並添加胺 (4.6 克，88 毫莫耳)。使所形成之混合物溫熱至室溫，並攪拌 24 小時。經過矽藻土過濾混合物，及濃縮。將殘留物使用於下一步驟，無需進一步純化。HPLC-MS t_R = 0.77 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₁₀H₁₅N₃O₂ 之質量計算值 209.1，發現值 LCMS m/z 210.1 (M+H).

中間物 30：

使硝基-化合物 29 (7.8 克，粗製) 溶於 THF (50 毫升) 中，並於氫氣下添加 Pd/C (10%，1 克)。將混合物以 H₂ (40 psi) 處理，並攪拌 2 小時。經過矽藻土過濾混合物，及在減壓真空下濃

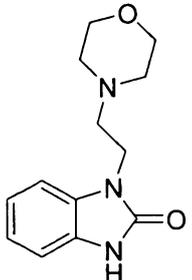
縮，獲得粗產物 30，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。HPLC-MS $t_R = 0.39$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 $C_{10}H_{17}N_3$ 之質量計算值 179.1，發現值 LCMS m/z 180.1 (M+H)。

中間物 31：

使化合物 30 (7.0 克，粗製) 溶於 DMF (20 毫升) 與 CDI (6.5 克，40 毫莫耳) 中。將混合物加熱至高達 110°C ，並攪拌 2 小時。於冷卻至室溫後，藉由在減壓下濃縮而移除 DMF。使殘留物以管柱純化 (矽膠，DCM/MeOH = 95:5 至 DCM/MeOH/Et₃N = 90:5:5)，獲得產物 31 (5.2 克)，為帶黃色固體。HPLC-MS $t_R = 0.57$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 $C_{11}H_{15}N_3O$ 之質量計算值 205.1，發現值 LCMS m/z 206.1 (M+H)。

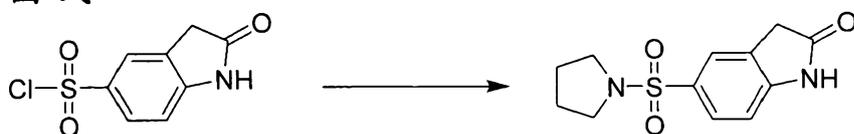
表 3 中之化合物 32 係以如關於中間物 31 所述之相同程序製成

表 3

化合物 #	結構	正確質量	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
32		247.1	248.2	0.55

中間物 33：

圖式 12

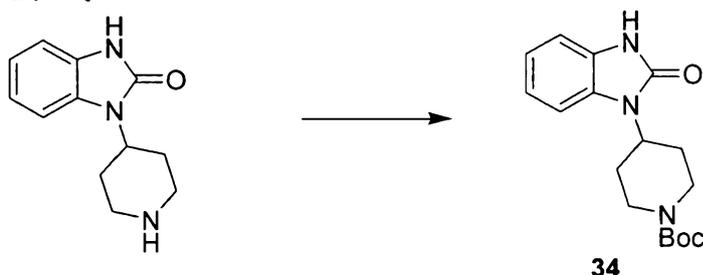


33

於氯化 2-酮基 -2,3-二氫 -1H-吡咯 -5-磺醯 (800 毫克, 3.45 毫莫耳) 在 5 毫升 DCM 中之溶液內, 添加三乙胺 (0.97 毫升, 6.90 毫莫耳), 接著為四氫吡咯 (0.34 毫升, 4.14 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。過濾所形成之固體, 並以 DCM 洗滌。收集有機層, 及在真空中移除。使所形成之油溶於醋酸乙酯中, 且以水與鹽水洗滌, 然後以無水硫酸鈉脫水乾燥。移除溶劑, 產生黃色固體, 其係為足夠純度欲被以本身使用。HPLC-MS $t_R = 1.05$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米); 對式 $C_{12}H_{14}N_2O_3S$ 之質量計算值 266.32, 發現值 LCMS m/z 267.30 (M+H).

中間物 34:

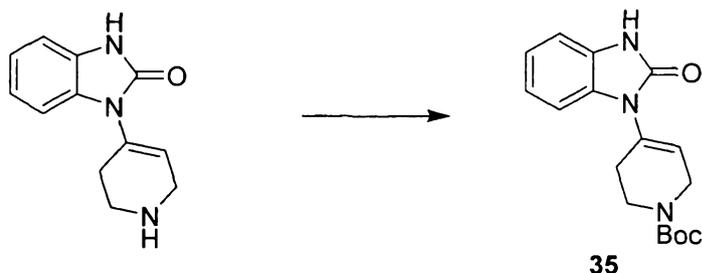
圖式 13



於 1-六氫吡啶 -4-基 -1,3-二氫 -苯并咪唑 -2-酮 (1.0 克, 4.6 毫莫耳, 在 10 毫升中) 之溶液中, 添加二碳酸二-第三-丁酯 (1.26 毫升) 與二異丙基乙胺 (1.6 毫升) 在 10 毫升 DCM 中之溶液。將混合物於室溫下攪拌一小時。以水洗滌混合物, 並以無水硫酸鈉脫水乾燥。移除溶劑, 產生良好純度 (95%) 之白色固體。HPLC-MS $t_R = 1.61$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米); 對式 $C_{17}H_{23}N_3O_3S$ 之質量計算值 317.38, 發現值 LCMS m/z 340.20 (M+Na).

中間物 35:

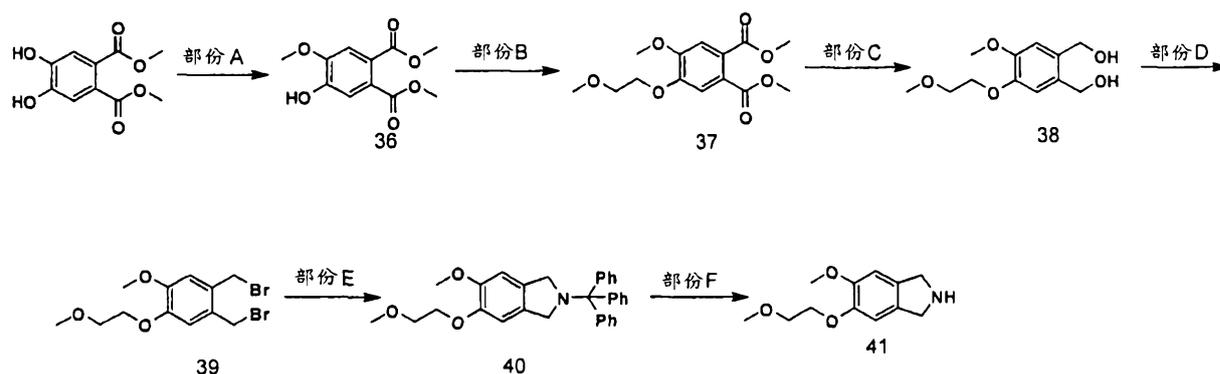
圖式 14



於 1,3-二氫-1-(1,2,3,6-四氫-4-吡啶基)-2H-苯并咪唑-2-酮 (4.6 毫莫耳，在 10 毫升中) 之溶液中，添加二碳酸二-第三-丁酯 (1.26 毫升) 與二異丙基乙胺 (1.6 毫升) 在 10 毫升 DCM 中之溶液。將混合物於室溫下攪拌一小時。以水洗滌混合物，並以無水硫酸鈉脫水乾燥。移除溶劑，產生良好純度 (95%) 之白色固體。HPLC-MS $t_R = 1.68$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 $C_{17}H_{21}N_3O_3S$ 之質量計算值 315.38，發現值 LCMS m/z 316.20 (M+H)。

中間物 41：

圖式 -15



部份 A：

使 3,4-二羥基-鄰苯二甲酸二乙酯 (1.77 克，7.8 毫莫耳) 溶於 DMF (10 毫升) 中，並添加 Cs_2CO_3 (2.55 克，7.8 毫莫耳)。於混合物中，添加 MeI (1.2 克，8.6 毫莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。以 EtOAc 稀釋混合物，且以水與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥。於濃縮後，使粗產物以管柱純

化(矽膠，15%至30% EtOAc在己烷中)，獲得產物 36 (698 毫克)，為褐色固體，並回收起始物質(369 毫克)。HPLC-MS tR = 1.12 分鐘(UV254 毫微米)；對式 $C_{11}H_{12}O_6$ 之質量計算值 240.1，發現值 LCMS m/z 241.1 (M+H)。

部份 B：

使化合物 36 (390 毫克，1.6 毫莫耳)溶於 THF (10 毫升)中。將 2-甲氧基乙醇(152 毫克，2.0 毫莫耳)與 PPh_3 (525 毫克，2.0 毫莫耳)添加至混合物中，並使所形成之混合物冷卻至 $0^\circ C$ 。逐滴添加 DIAD (404 毫克，2.0 毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。添加醚(50 毫升)，且濾出固體。於減壓下移除溶劑，及使殘留物以管柱純化(矽膠，30% EtOAc 在己烷中)，獲得產物 37 (288 毫克)，為褐色固體。HPLC-MS tR = 1.60 分鐘(UV254 毫微米)；對式 $C_{14}H_{18}O_7$ 之質量計算值 298.1，發現值 LCMS m/z 299.2 (M+H)。

部份 C：

使化合物 37 (288 毫克，0.966 毫莫耳)溶於 THF (15 毫升)中，並冷卻至 $0^\circ C$ 。添加 $LiAlH_4$ (1M，在 THF 中，4.0 毫升)。使混合物溫熱至室溫，然後回流過夜。於冷卻至室溫後，小心地添加 H_2O (152 微升)，接著為 15% NaOH (152 微升)與 H_2O (456 微升)。將混合物再攪拌 30 分鐘，並濾出固體，且使用 THF。使有機物質於真空下濃縮，及以管柱純化(矽膠，EtOAc~2% MeOH 在 EtOAc 中)，獲得產物 38 (155 毫克)。HPLC-MS tR = 1.00 分鐘(UV254 毫微米)；對式 $C_{12}H_{18}O_5$ 之質量計算值 242.1，發現值 LCMS m/z 225.1 (M-OH)。

部份 D：

使化合物 38 (155 毫克, 0.64 毫莫耳) 溶於 THF (15 毫升) 中, 並添加 PPh_3 (504 毫克, 1.92 毫莫耳)。使混合物冷卻至 0°C , 且添加 CBr_4 (467 毫克, 1.4 毫莫耳)。使所形成之混合物溫熱至室溫, 並攪拌 2 小時。濾出固體, 及在真空下移除溶劑。使殘留物以管柱純化(矽膠, 15% EtOAc 在己烷中), 獲得產物 39 (192 毫克)。

部份 E：

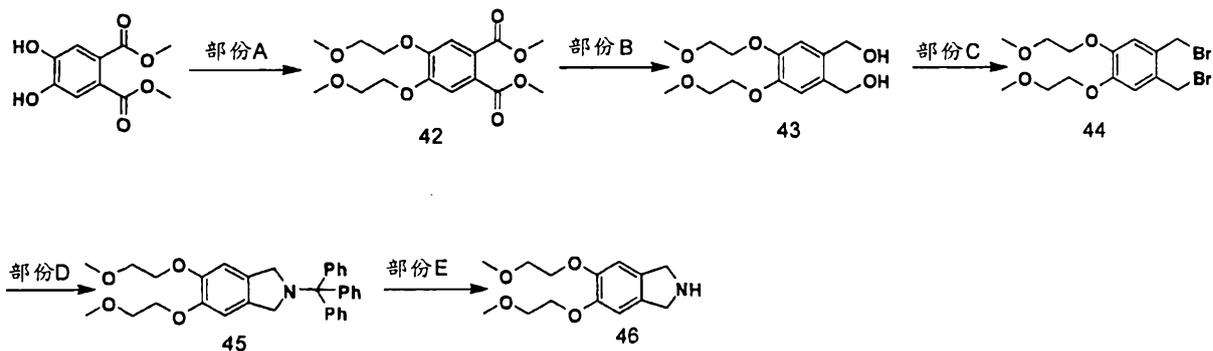
使二溴基化合物 39 (192 毫克, 0.52 毫莫耳) 溶於 DMF (5 毫升) 中。添加 DIEA (260 微升, 1.5 毫莫耳) 與三苯甲基胺 (148 毫克, 0.57 毫莫耳), 並將混合物加熱至 60°C , 且攪拌 2 小時。在真空下移除 DMF, 及使殘留物以 EtOAc (60 毫升) 溶解。將有機物質以水與鹽水洗滌, 並以 Na_2SO_4 脫水乾燥。於濃縮後, 使殘留物以管柱純化(矽膠, 30% EtOAc/己烷), 獲得產物 40 (211 毫克)。

部份 F：

使化合物 40 (211 毫克, 0.45 毫莫耳) 溶於 MeOH/ CHCl_3 (5 毫升/5 毫升) 之混合物中, 並冷卻至 0°C 。小心地添加 TFA (10 毫升)。在 0°C 下 5 分鐘後, 使混合物溫熱至室溫, 並再攪拌 30 分鐘。於濃縮後, 使殘留物溶於醚與 1N HCl 中。將水溶液以醚萃取, 然後以 4N NaOH 鹼化至 pH~10。將混合物以 DCM (40 毫升 x 3) 萃取。使合併之有機相脫水乾燥, 及濃縮。將粗產物 41 (95 毫克) 直接使用於下一步驟, 無需進一步純化。HPLC-MS tR = 0.78 分鐘 (UV254 毫微米); 對式 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 之質

量計算值 223.1, 發現值 LCMS m/z 224.2 (M-OH).

實例 46



部份 A :

化合物 42 係使用實例 1 部份 B 中所述之相同條件，自 3,4-二羥基-鄰苯二甲酸酯之化合物二酯開始而製成。HPLC-MS $tR = 1.45$ 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_{16}H_{22}O_8$ 之質量計算值 342.1, 發現值 LCMS m/z 343.1 (M+H).

部份 B :

化合物 43 係使用實例 41 部份 C 中所述之相同條件，自化合物 42 開始而製成。HPLC-MS $tR = 0.90$ 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_{14}H_{22}O_6$ 之質量計算值 286.1, 發現值 LCMS m/z 269.2 (M-OH).

部份 C :

化合物 44 係使用實例 41 部份 D 中所述之相同條件，自化合物 43 開始而製成。

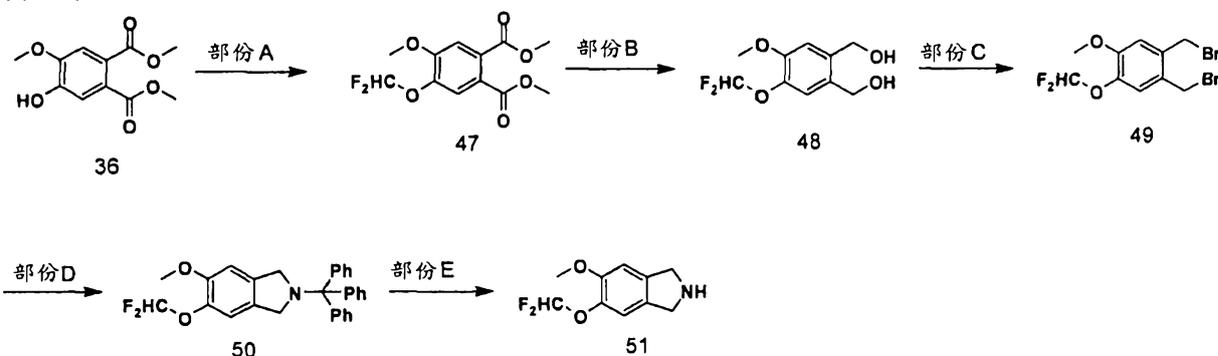
部份 D :

化合物 45 係使用實例 41 部份 E 中所述之相同條件，自化合物 44 開始而製成。

部份 E :

化合物 46 係使用實例 41 部份 F 中所述之相同條件，自化合物 45 開始而製成。HPLC-MS tR = 0.80 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_{14}H_{21}NO_4$ 之質量計算值 267.1，發現值 LCMS m/z 268.1 (M+H).

實例 51：



部份 A：

使化合物 36 (240 毫克，1.0 毫莫耳) 溶於 DMF (5 毫升) 中。添加 CS_2CO_3 (325 毫克，1.0 毫莫耳)。使混合物冷卻至 $0^\circ C$ ，並將 $BrCHF_2$ 吹送 5 分鐘。使所形成之混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。添加 EtOAc (60 毫升)，然後以水與鹽水洗滌，且以 Na_2SO_4 脫水乾燥。於濃縮後，使殘留物以管柱純化 (15~30% EtOAc 在己烷中)，獲得產物 47 (271 毫克)。HPLC-MS tR = 1.69 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_{12}H_{12}F_2O_6$ 之質量計算值 290.1，發現值 LCMS m/z 291.1 (M+H).

部份 B：

化合物 48 係使用實例 41 部份 C 中所述之相同條件，自化合物 xxx 開始而製成。HPLC-MS tR = 1.06 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_{10}H_{12}F_2O_4$ 之質量計算值 234.1，發現值 LCMS m/z 257.0 (M+Na).

部份 C：

化合物 49 係使用實例 41 部份 D 中所述之相同條件，自化合物 48 開始而製成。

部份 D：

化合物 50 係使用實例 41 部份 E 中所述之相同條件，自化合物 49 開始而製成。

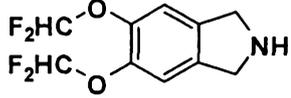
部份 E：

化合物 51 係使用實例 41 部份 F 中所述之相同條件，自化合物 50 開始而製成。HPLC-MS tR = 0.98 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_{10}H_{11}F_2NO_2$ 之質量計算值 215.1，發現值 LCMS m/z 216.1 (M+H).

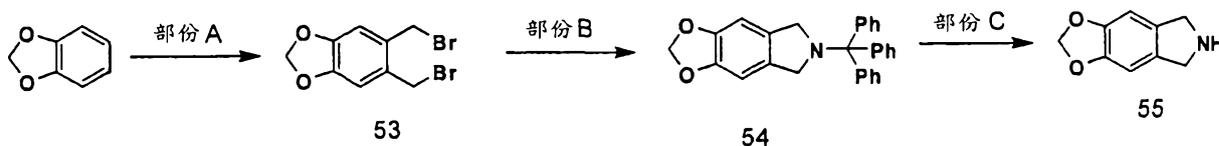
實例 52

藉由基本上製備實例 46 中所示之相同程序，表 4 第 2 欄所示之化合物 52 可自 3,4-二羥基-鄰苯二甲酸二乙酯與 $BrCHF_2$ 開始而製成。

表 4

化合物 #	第 2 欄	正確質量	MS m/z (M+H)	HPLC MS tR
52		251.1	252.2	0.93

實例 55：



部份 A：

於 0°C 下，將苯并二氧伍園烯 (2.66 毫升，20 毫莫耳) 與聚

甲醛(2.83克，94毫莫耳)在HOAc中之33% HBr (27毫升)內混合。使混合物溫熱至室溫，並攪拌過夜。在真空下移除溶劑，且使殘留物以管柱純化(矽膠，15% EtOAc在己烷中)，獲得產物53 (4.5克)，為白色固體。

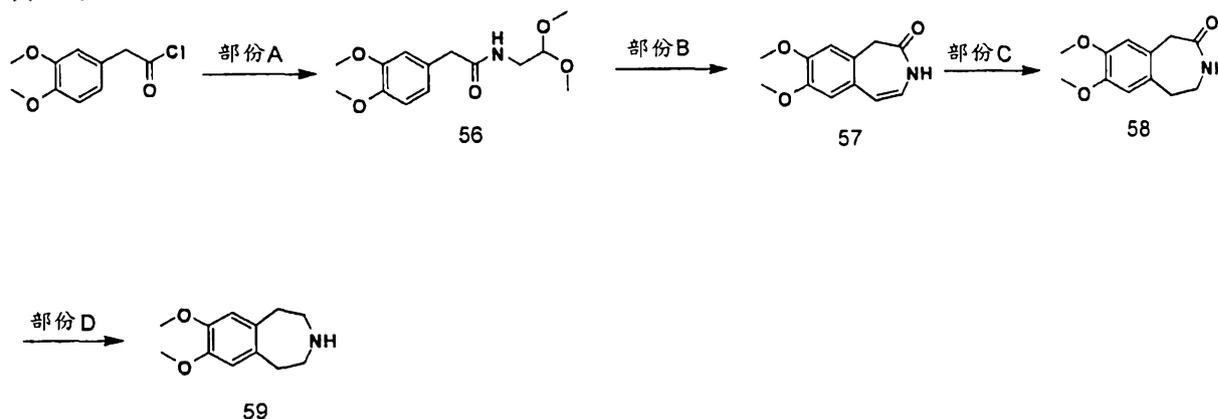
部份B：

化合物54係使用實例41部份E中所述之相同條件，自化合物53開始而製成。

部份C：

化合物55係使用實例41部份F中所述之相同條件，自化合物54開始而製成。HPLC-MS tR = 0.54分鐘(UV254毫微米)；對式 C₉H₉NO₂ 之質量計算值 163.1，發現值 LCMS m/z 164.1 (M+H).

實例 59



部份 A：

於氯化 3,4-二甲氧苯乙醯(5.0克，23.29毫莫耳)在DCM (30毫升)中之溶液內，在0°C下添加Et₃N (3.24毫升，23.29毫莫耳)，接著為胺基乙醛二甲基縮醛(2.51毫升，23.9毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，並攪拌一小時。添加EtOAc (300毫

升)，並將有機物質以水、鹽水洗滌，且以 Na_2SO_4 脫水乾燥。於濃縮後，將粗產物 56 (6.5 克) 使用於下一步驟，無需進一步純化。

部份 B：

使得自上一步驟之粗產物 56 溶於 HOAc (30 毫升) 中，並添加濃 HCl (30 毫升)。將混合物於室溫下攪拌過夜。在減壓下移除酸。添加水 (100 毫升)，並以過濾收集固體 (化合物 57)，及在空氣下乾燥 (4.4 克)。HPLC-MS $t_R = 1.05$ 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 之質量計算值 219.1，發現值 LCMS m/z 220.1 (M+H)。

部份 C：

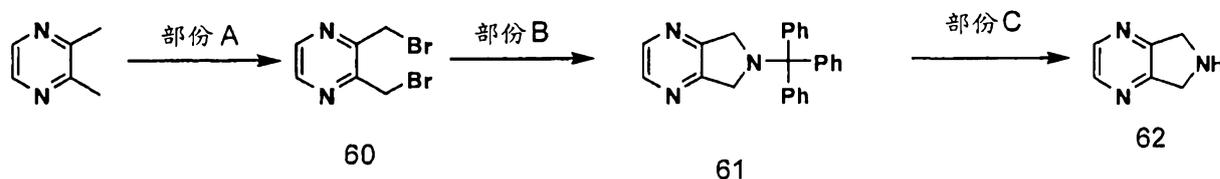
使化合物 57 (4.4 克) 溶於 HOAc (100 毫升) 中，並於氮氣下添加 10% Pd/C (1 克)。將混合物於氫 (5 巴) 及室溫下攪拌過夜。濾出 Pd/C，並使濾液濃縮。將殘留物 58 (3.5 克) 直接使用於下一步驟，無需進一步純化。HPLC-MS $t_R = 0.91$ 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 之質量計算值 221.1，發現值 LCMS m/z 222.1 (M+H)。

部份 D：

使內醯胺 58 (3.5 克，15.8 毫莫耳) 溶於 THF (100 毫升) 中，並將溶液加熱至 45°C 。小心地添加 LiAlH_4 (1N，在 THF 中，32 毫升)，且使所形成之混合物回流 20 小時。於冷卻至室溫後，小心地添加 H_2O (1.2 毫升)，接著為 15% NaOH (1.2 毫升) 與 H_2O (3.6 毫升)。將混合物再攪拌 30 分鐘，並濾出固體，且使用 THF。使有機物質於真空下濃縮，及將粗產物 59 (2.13 克) 使

用於反應中，未進行任何進一步純化。HPLC-MS tR = 0.62 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_{12}H_{17}NO_2$ 之質量計算值 207.1，發現值 LCMS m/z 208.1 (M+H).

實例 62：



部份 A：

於氫氣下，使化合物 2,3-二甲基吡啶 (216 毫克，2.0 毫莫耳) 溶於 CCl_4 (10 毫升) 中，添加 2,2'-偶氮雙 (2-甲基丙腈) (33 毫克，0.2 毫莫耳) 與 NBS (356 毫克，2.0 毫莫耳)。使混合物回流 16 小時。將混合物過濾，並以 CCl_4 洗滌。使濾液濃縮，及以管柱純化 (矽膠，EtOAc)，獲得產物 60 (457 毫克)，為黃色固體。HPLC-MS tR = 1.34 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_6H_6Br_2N_2$ 之質量計算值 263.9，發現值 LCMS m/z 264.9 (M+H).

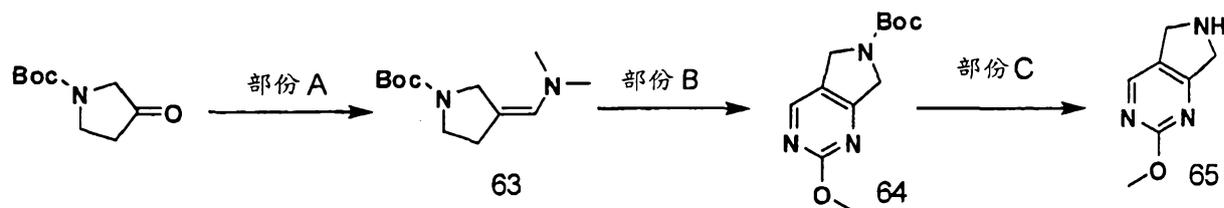
部份 B：

化合物 61 係使用實例 41 部份 E 中所述之相同條件，自化合物 69 開始而製成。

部份 C：

化合物 62 係使用實例 41 部份 F 中所述之相同條件，自化合物 61 開始而製成。HPLC-MS tR = 0.22 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_6H_7N_3$ 之質量計算值 121.1，發現值 LCMS m/z 122.1 (M+H).

實例 65



部份 A：

於氫氣下，將 DMF (20 毫升) 中之化合物 N-Boc-3-四氫吡咯酮 (370 毫克，2.0 毫莫耳) 在 80°C 下攪拌 10 分鐘。然後添加 DMF-DMA (29.9 毫升)。將上述混合物在相同溫度下攪拌 12 小時。移除有機溶劑，並使殘留物藉管柱純化，獲得化合物 63。

部份 B：

於氫氣下，將胺基甲酸甲酯 (514 毫克，4.65 毫莫耳) 與 NaOEt (21%，在 EtOH 中，2.02 毫升) 攪拌 15 分鐘。然後添加化合物 63 (372 毫克，1.55 毫莫耳)。將混合物在 85°C 下攪拌 3.5 小時。藉由 5% 檸檬酸使反應混合物淬滅，並蒸發至乾涸。使殘留物溶於 EtOAc 中，且以飽和 NaHCO₃ 溶液、鹽水洗滌，及乾燥。於濃縮後，使殘留物藉管柱純化，獲得化合物 64。HPLC-MS tR = 1.48 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 C₁₂H₁₇N₃O₃ 之質量計算值 251.1，發現值 LCMS m/z 252.1 (M+H)。

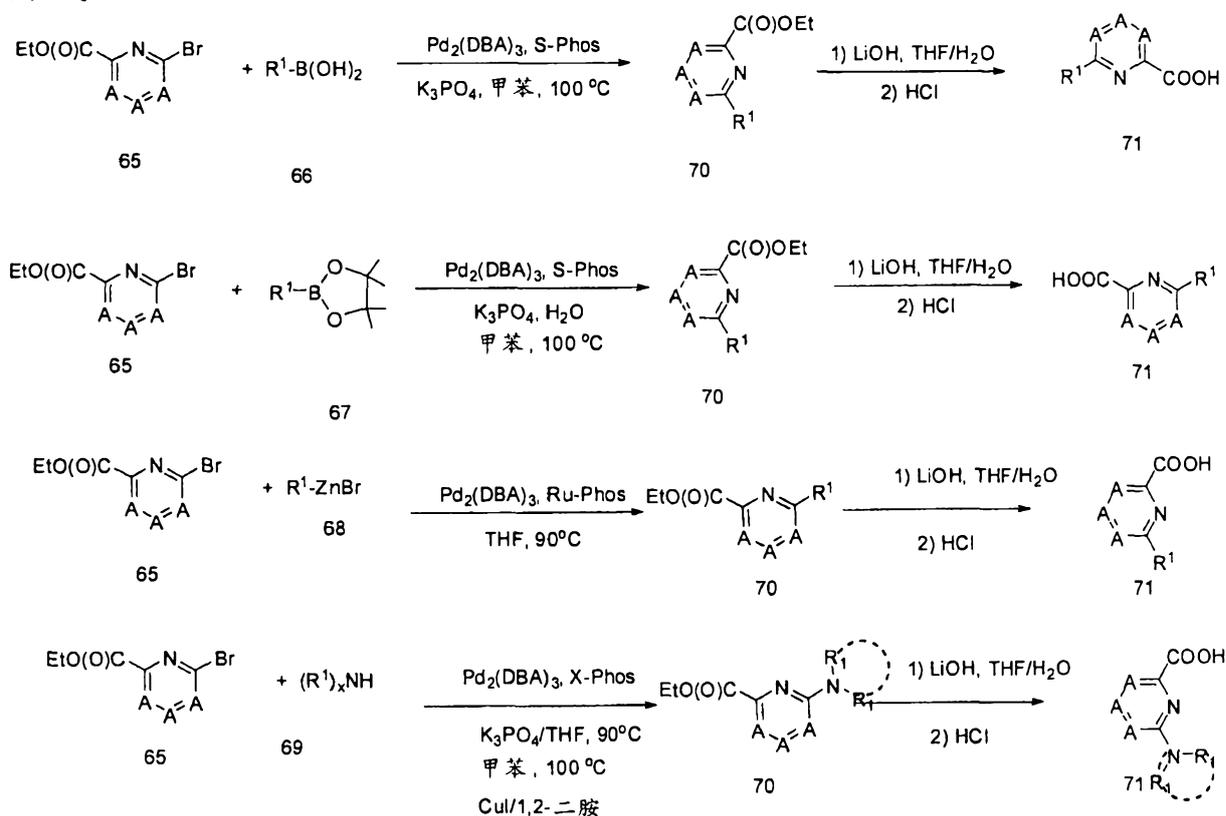
部份 C：

使化合物 64 溶於 1,4-二氧陸園中之 4N HCl 內，並於室溫下攪拌 15 分鐘。於濃縮後，將殘留物 65 直接使用於下一步驟，無需進一步純化。HPLC-MS tR = 0.27 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 C₁₂H₁₇N₃O₃ 之質量計算值 151.1，發現值 LCMS m/z 152.1

(M+H).

中間物 68 :

圖式 15



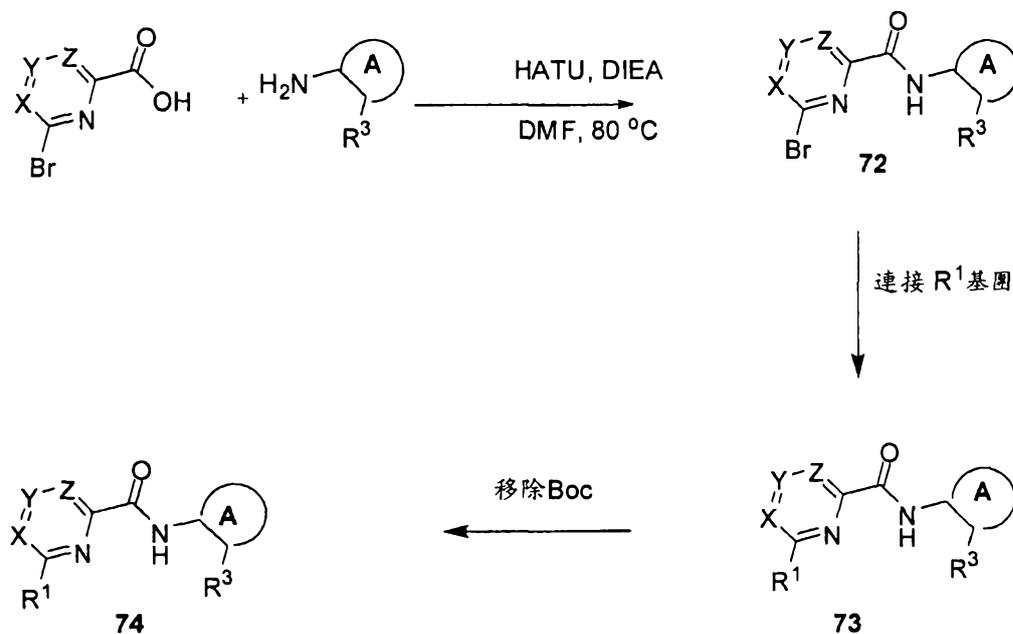
其中 R^1 係如上文關於式 (I) 化合物所定義 (在上文圖式 6 中, 當 R^1 係連接至氮時, 於一項具體實施例中, 其具有如式 II 之 R^6 與 R^7 、式 IV 之 R^{11} 與 R^{12} 、式 V 之 R^{14} 與 R^{15} 及式 VI 之 R^{17} 與 R^{18} 之相同意義)。

可使 2-溴基雜芳基-6-羧酸乙酯 (65) 與 (i) 式 66 二羥基硼烷化合物、(ii) 式 67 二羥基硼烷品啉可酯化合物或 (iii) 式 68 溴化鋅化合物或 (iv) 胺類 (40), 使用適當鈀偶合條件, 或 Cu 觸媒與二胺 (Buchwald/Hartwig 反應條件) 反應, 以製成式 69 2-取代之雜芳基-6-酯中間物。然後, 可使用例如 LiOH 使式 69 化合物水解, 以提供式 71 2-取代之雜芳基-6-羧酸化合物。

實例 74

下文圖式 16 係說明關於製造式 (I) 化合物之方法。

圖式 16

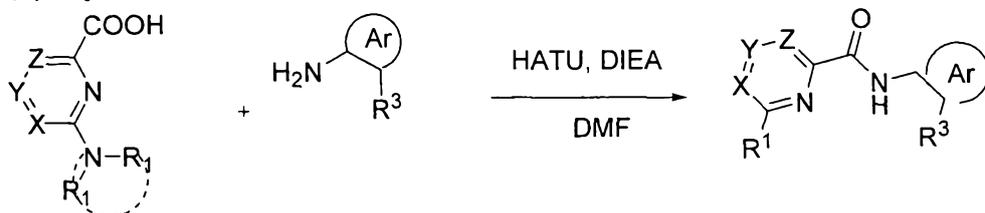


其中 R¹, R², R³ 及環 A 均如上文關於式 (I) 化合物所定義。

可使 2-溴-雜芳基-6-羧酸，與式 65 胺化合物，使用六氟磷酸 2-(1H-7-氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鏷 (HATU)，於 N,N-二異丙基乙胺存在下偶合，以提供式 72 醯胺基中間物。然後，可使式 72 化合物，與 R¹ 基團，使用上文圖式中所述之鈀催化方法偶合，以提供式 73 化合物。使用酸，譬如 TFA 或甲酸，自式 73 化合物移除 Boc 保護基，係提供式 (I) 苯胺基六氫吡啶衍生物 (75)。

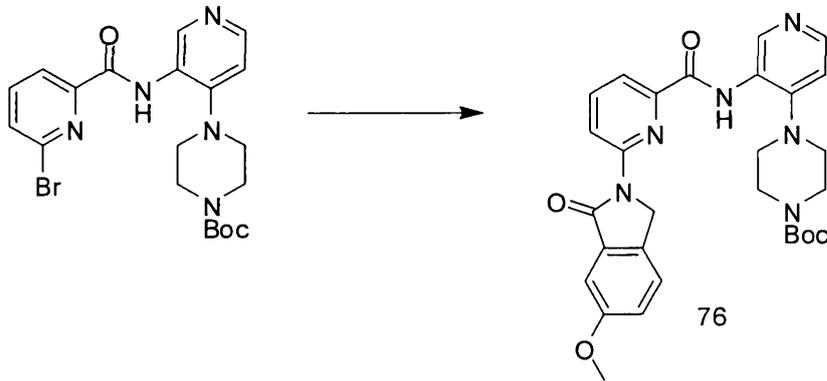
實例 - 中間物 74 之製備：

圖式 17



可使式 71 2-取代之-雜芳基-6-羧酸，與胺，使用圖式中所說明之 HATU 所媒介之偶合方法偶合，獲得結構 74 化合物。

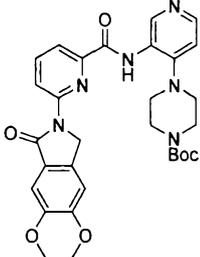
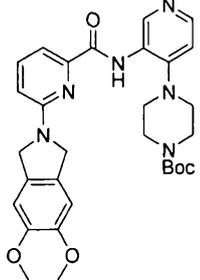
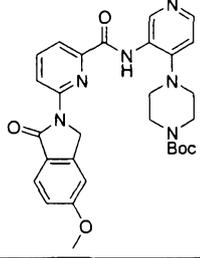
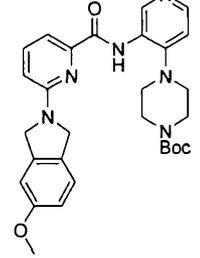
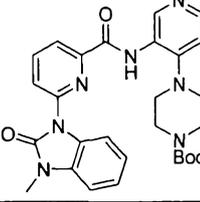
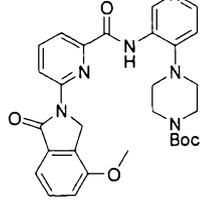
圖式 18

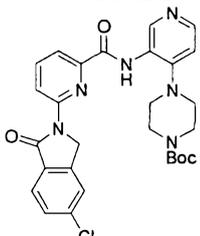
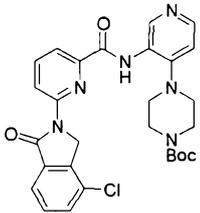
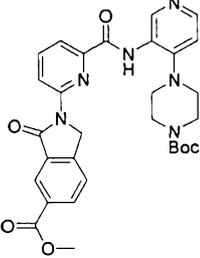
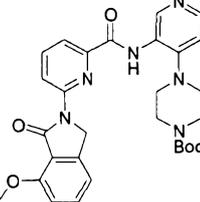
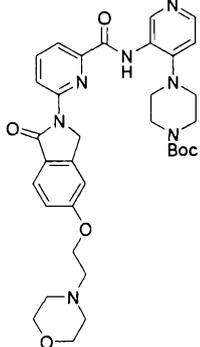
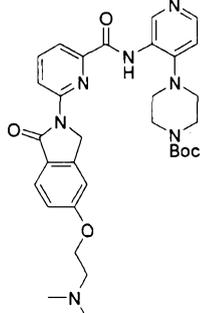


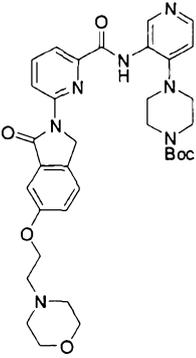
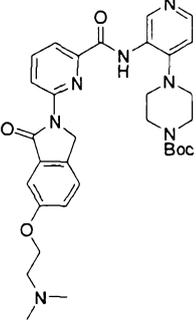
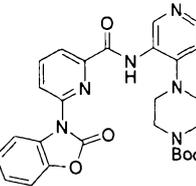
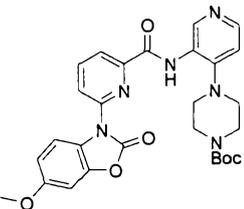
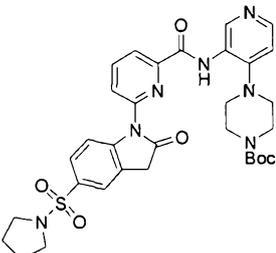
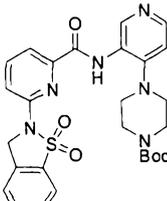
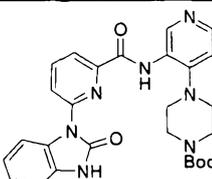
將 4-{3-[(6-溴-吡啶-2-羰基)-胺基]-吡啶-4-基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (xxx, 100 毫克, 0.22 毫莫耳)、6-甲氧基-2,3-二氫-異吲哚-1-酮, 1.2 當量、參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (20 毫克, 0.02 毫莫耳)、黃磷(xantphos) (26 毫克, 0.04 毫莫耳)、磷酸鉀 (139 毫克, 0.66 毫莫耳) 在 5 毫升二氧陸園中之混合物加熱至 85°C, 歷經 16 小時。使所形成之懸浮液通過濾器, 以移除不溶性固體。在真空中濃縮有機層。使粗製化合物藉預備-LC 純化, 而產生化合物 76。HPLC-MS tR = 3.84 分鐘 (UV254 毫微米); 對式 $C_{29}H_{32}N_6O_5$ 之質量計算值, 544.17, 發現值 LCMS m/z 545.20.

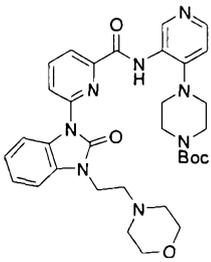
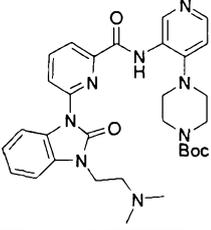
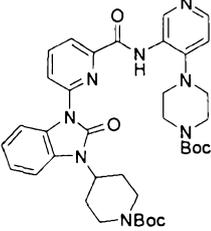
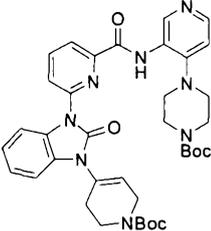
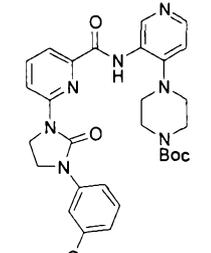
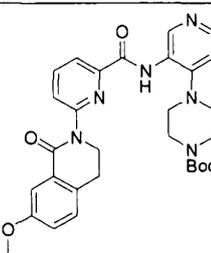
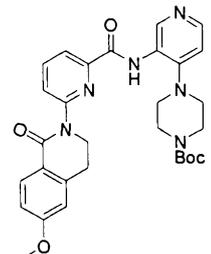
藉由基本上按照關於上文中間物 76 之製備所述程序, 可製成下表 5 中所示之化合物 77-124。

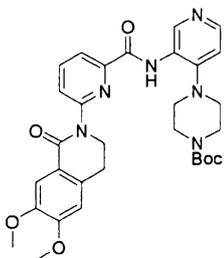
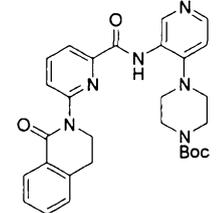
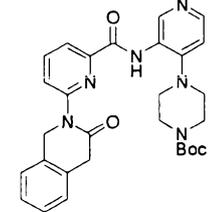
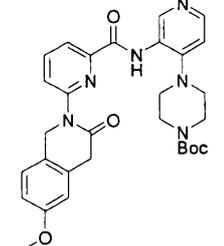
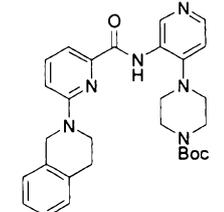
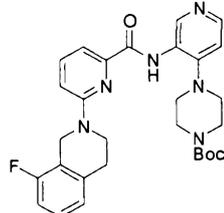
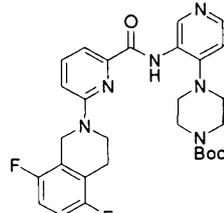
表 5

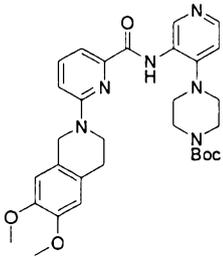
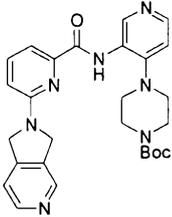
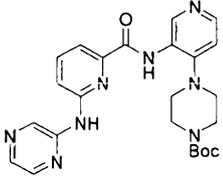
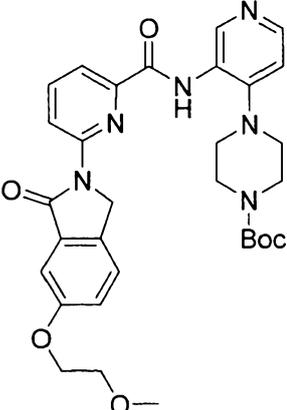
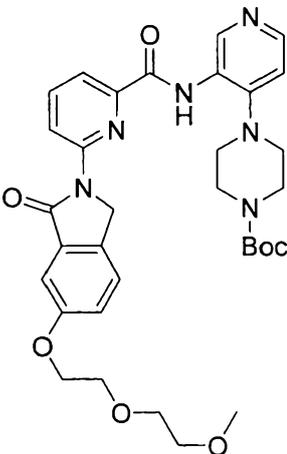
化合物#	結構	MW	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
77		574.25	575.25	3.60
78		560.27	561.27	3.75
79		544.24	545.25	3.80
80		530.26	531.26	3.65
81		529.24	530.24	3.40
82		544.24	545.24	3.84

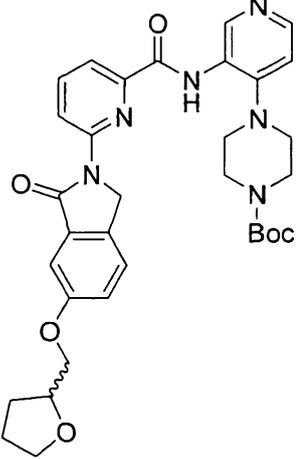
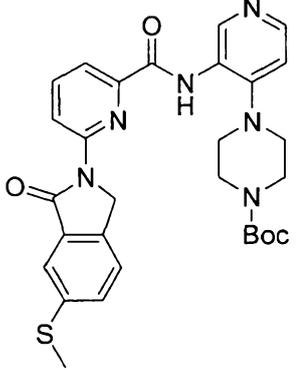
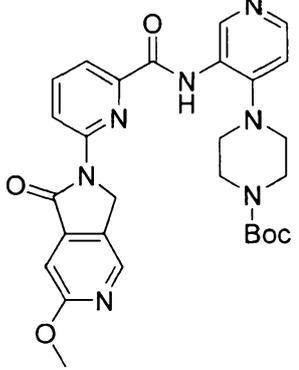
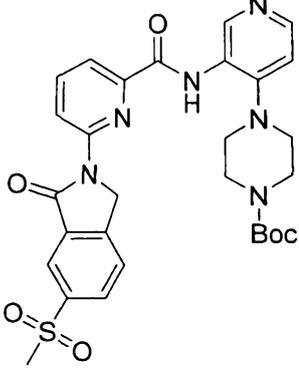
83		548.19	549.19	3.99
84		548.19	549.19	3.87
85		572.24	573.24	3.76
86		544.24	545.24	3.53
87		643.31	644.31	2.86
88		601.30	602.30	2.78

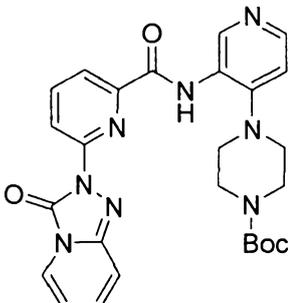
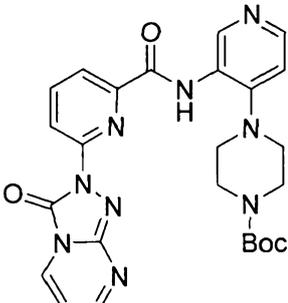
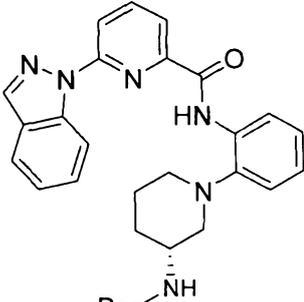
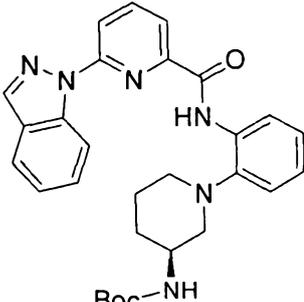
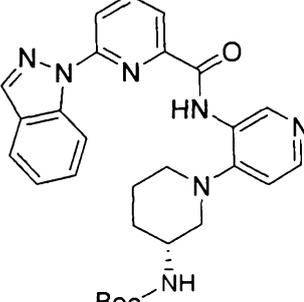
89		643.31	644.31	2.72
90		601.30	602.30	2.73
91		516.21	517.21	3.48
92		546.22	547.22	3.57
93		647.25	648.25	3.39
94		550.20	551.20	3.46
95		515.23	516.23	3.13

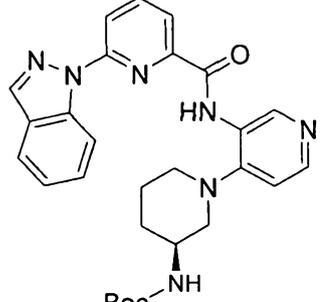
96		628.31	629.31	2.62
97		586.30	587.30	2.56
98		698.35	699.35	4.28
99		696.34	697.34	4.32
100		573.27	574.27	3.90
101		558.26	559.26	3.67
102		558.26	559.26	3.63

103		588.27	589.27	3.44
104		528.25	529.25	3.63
105		528.25	529.25	3.51
106		558.26	559.26	3.54
107		514.27	515.27	4.20
108		532.26	533.26	4.23
109		550.25	551.25	4.27

110		574.29	575.29	3.85
111		501.25	502.25	2.53
112		476.23	477.23	3.11
113		588.22	589.22	3.11
114		632.24	633.24	3.21

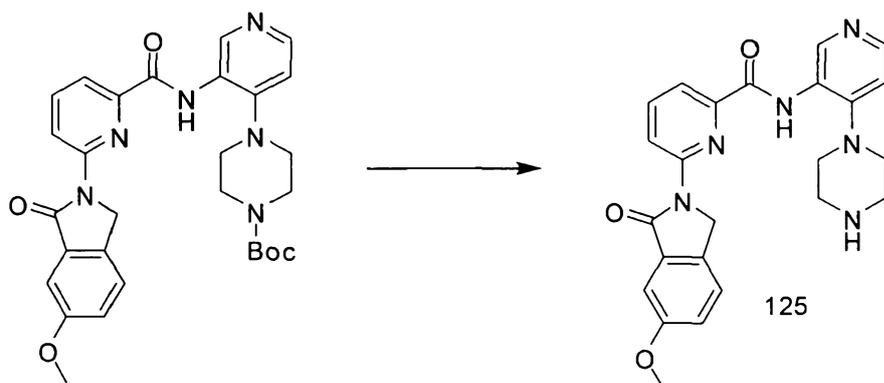
115		614.23	615.23	3.35
116		560.17	561.17	3.21
117		545.19	546.19	2.69
118		593.15	593.16	2.62

119		516.17	517.17	2.58
120		551.13	552.13	2.58
121		512.20	513.20	4.57
122		512.20	513.20	4.56
123		513.20	514.20	3.16

124		513.20	514.20	3.16
-----	---	--------	--------	------

化合物 125：

圖式 19

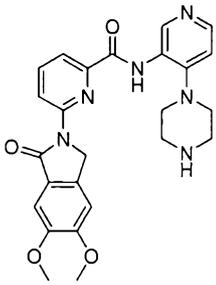
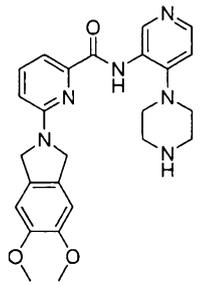
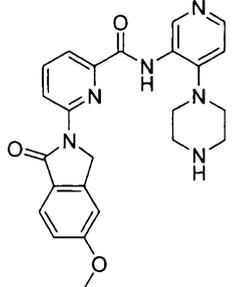
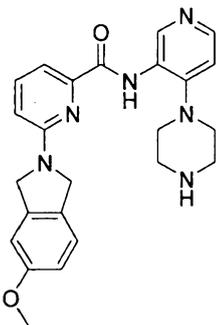
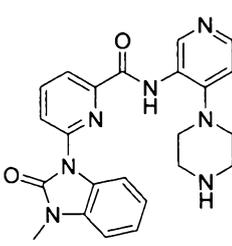


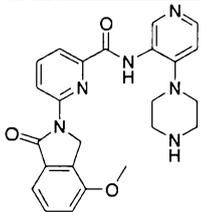
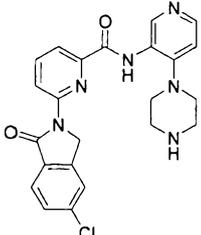
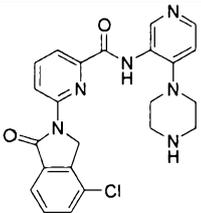
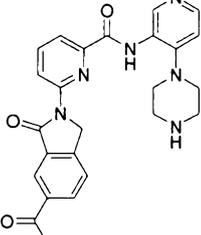
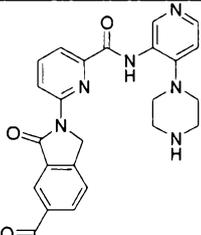
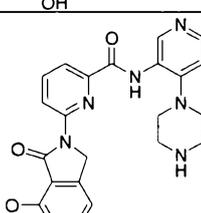
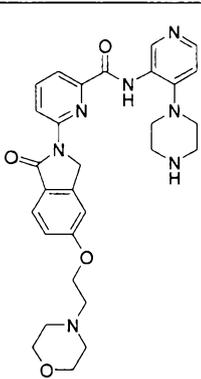
使化合物 76 (0.1 毫莫耳) 冷卻至 0°C，並以二氧陸園中之 4N HCl 添加，且於室溫下攪拌 30 分鐘。在真空下移除二氧陸園，再溶於水-乙腈中，及冷凍且凍乾，以獲得化合物 125，為粉末。HPLC-MS tR = 0.75 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_{24}H_{24}N_6O_3$ 之質量計算值，444.20.17，發現值 LCMS m/z 445.20

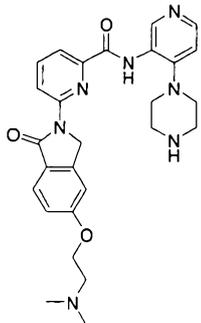
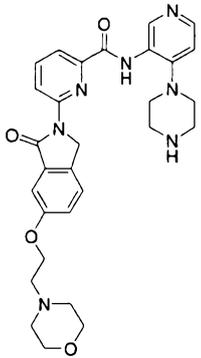
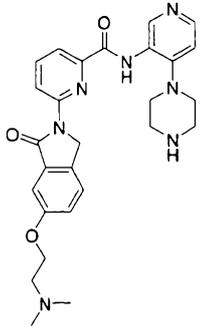
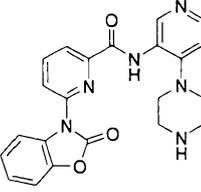
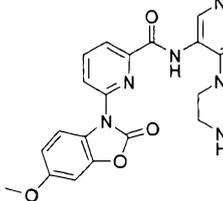
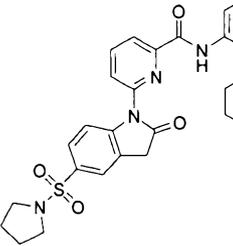
化合物 126-186

藉由基本上按照關於中間物 91 所述之程序，可合成表 6 中之化合物

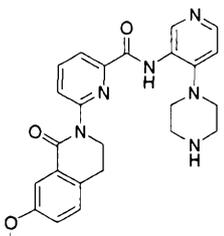
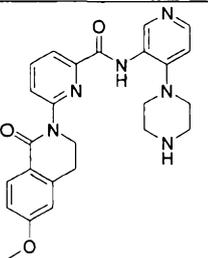
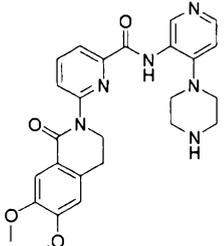
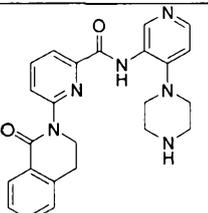
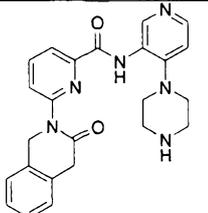
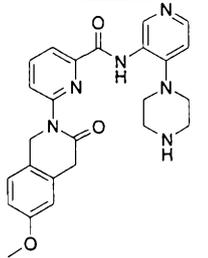
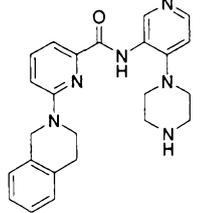
表 6

化合物#	結構	MW	LCMS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
126		474.20	475.20	0.70*
127		460.22	461.22	1.05*
128		444.20	445.20	0.90*
129		430.21	431.20	0.85*
130		429.19	430.19	0.85*

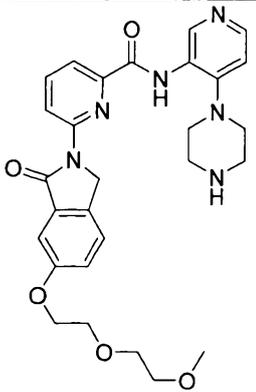
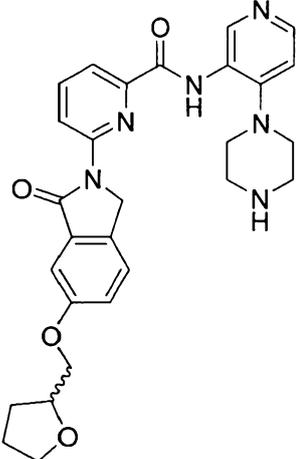
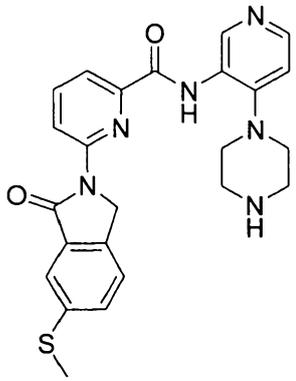
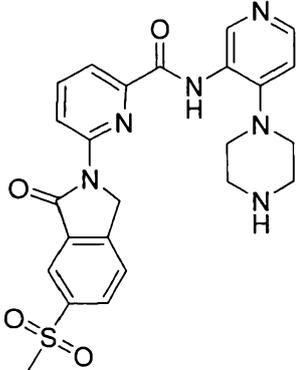
131		444.19	445.19	2.16
132		448.14	449.14	2.24
133		448.14	449.14	2.16
134		472.19	473.19	2.09
135		458.17	459.17	1.75
136		444.10	445.10	2.05
137		543.26	544.26	0.69

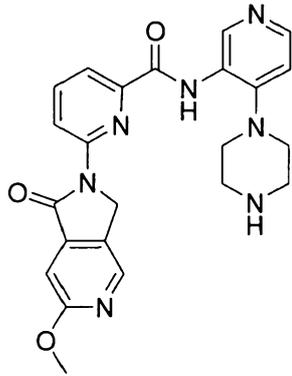
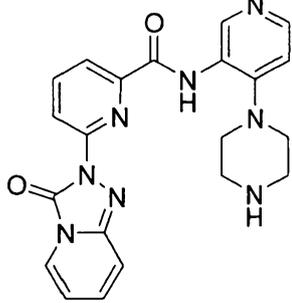
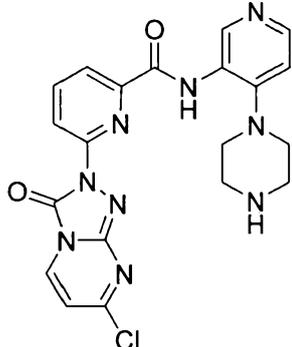
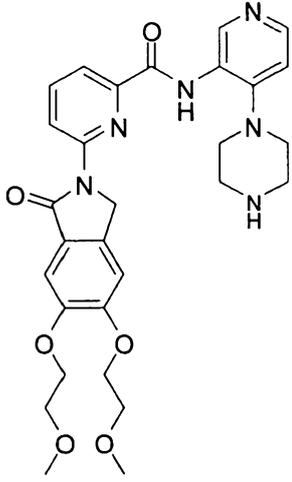
138		501.25	502.25	0.70
139		543.26	544.26	0.69
140		501.25	502.25	0.73
141		416.16	417.16	0.73
142		446.17	447.17	2.02
143		547.20	548.20	1.86

144		450.15	451.15	0.74
145		415.18	416.18	0.74
146		528.26	529.26	0.69
147		486.25	487.25	0.70
148		498.20	499.20	1.90
149		496.20	497.20	1.74
150		473.22	474.22	2.30

151		458.21	459.21	2.06
152		458.21	459.21	2.13
153		488.22	489.22	2.09
154		428.49	429.49	1.72
155		428.20	429.20	1.72
156		458.21	459.21	1.78
157		414.22	415.22	2.32

158		432.21	433.21	2.39
159		450.20	451.20	2.36
160		474.24	475.24	2.25
161		401.20	402.20	0.71
172		376.18	377.18	0.74
173		488.54	489.20	2.25

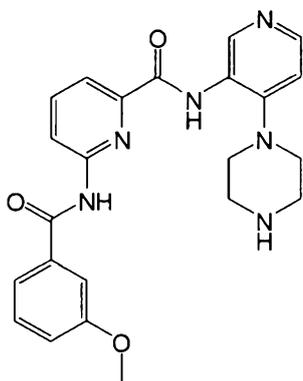
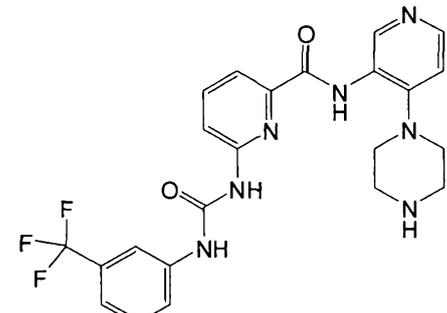
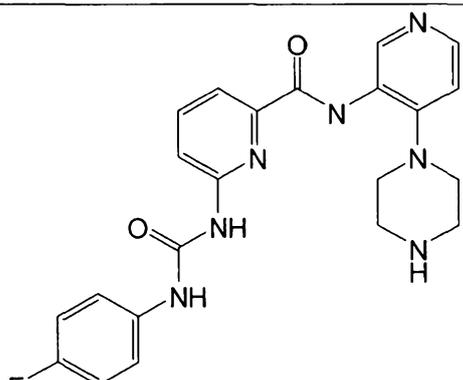
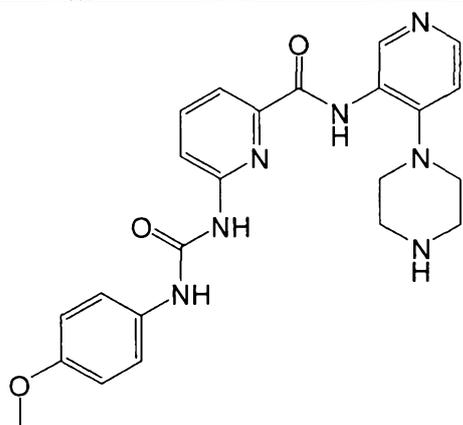
174		532.59	533.20	2.40
175		514.58	515.10	2.50
176		460.55	461.25	2.25
177		492.55	493.15	1.85

178		445.47	446.20	1.75
179		416.44	417.10	1.60
180		451.87	452.15	2.10
181		562.25	563.35	2.23

182		462.18	463.33	1.95
183		412.20	413.20	3.57
184		412.20	413.20	3.56
185		413.20	414.20	2.16
186		413.20	414.20	2.16

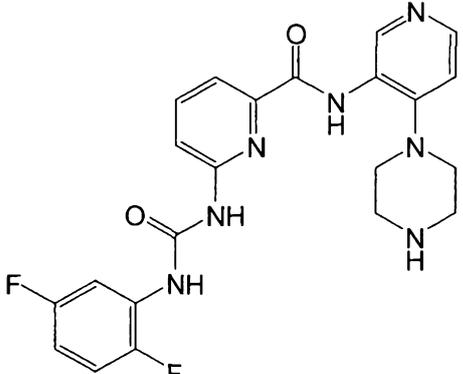
表-7 中所示之化合物 187-199 基本上係使用圖式-16 中所述之類似程序製成

表 -7

化合物 #	結構	MW	LCMS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
187		432.18	433.20	2.10
188		485.18	456.20	3.10
189		435.18	436.20	2.54
190		447.20	448.10	2.20

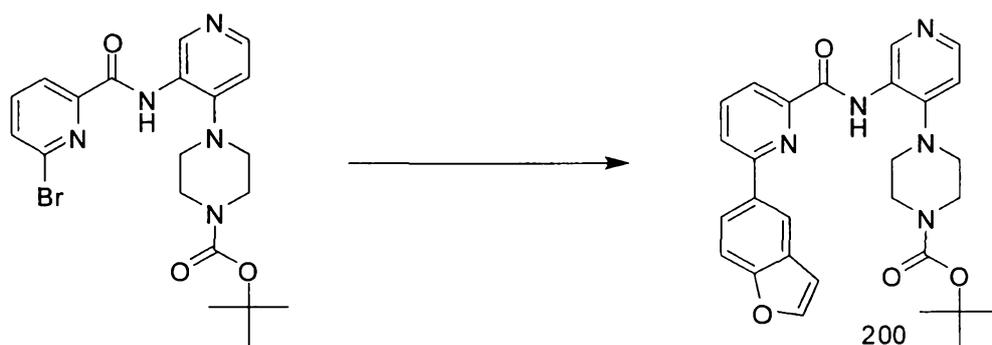
191	<chem>COc1cc(OC)cc(NC(=O)Nc2cccnc2C(=O)Nc3cccnc3N4CCNCC4)c1</chem>	477.21	478.10	2.00
192	<chem>COc1cccc(NC(=O)Nc2cccnc2C(=O)Nc3cccnc3N4CCNCC4)c1</chem>	447.20	448.10	2.20
193	<chem>Clc1ccccc1NC(=O)Nc2cccnc2C(=O)Nc3cccnc3N4CCNCC4</chem>	451.15	416.10	2.75
194	<chem>c1ccccc1NC(=O)Nc2cccnc2C(=O)Nc3cccnc3N4CCNCC4</chem>	417.19	418.20	2.10

195	<chem>O=C(NC1=CC=CC=C1F)Nc2ccn(c2)C(=O)Nc3ccncc3N4CCNCC4</chem>	453.17	454.20	3.10
196	<chem>O=C(Nc1ccccc1OC)Nc2ccncc2C(=O)Nc3ccncc3N4CCNCC4</chem>	447.20	448.10	2.20
197	<chem>O=C(Nc1cccc(F)c1)Nc2ccncc2C(=O)Nc3ccncc3N4CCNCC4</chem>	435.18	436.20	2.54
198	<chem>O=C(Nc1ccccc1F)Nc2ccncc2C(=O)Nc3ccncc3N4CCNCC4</chem>	435.18	436.20	2.54

199		453.17	454.20	3.10
-----	---	--------	--------	------

中間物 200：

圖式 20



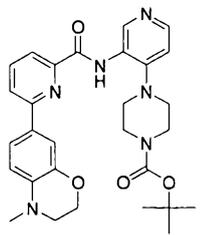
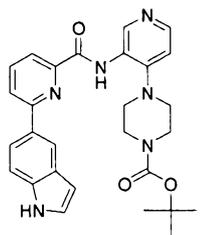
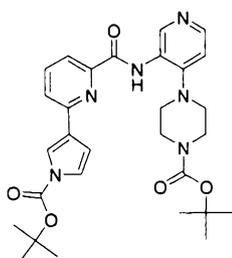
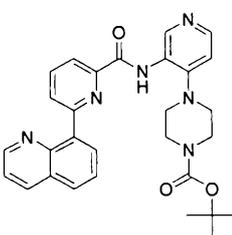
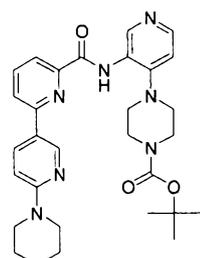
將 4-{3-[(6-溴 -吡 啶 -2-羰 基)-胺 基]-吡 啶 -4-基 }-六 氫 吡 嘐 -1-羧 酸 第 三 -丁 酯 (0.15 毫 莫 耳)、5-(4,4,5,5-四 甲 基 -[1,3,2]二 氧 硼 伍 圓 -2-基)-苯 并 呋 喃 (0.3 毫 莫 耳)、1,1'-雙 (二 苯 基 磷 基)二 環 戊 二 烯 鐵 氯 化 鈣 (II) (0.075 毫 莫 耳)、磷 酸 鉀 (0.45 毫 莫 耳)在 5 毫 升 二 氧 陸 圓 中 之 混 合 物，於 密 封 容 器 中，在 90°C 下 加 熱 過 夜。使 粗 製 混 合 物 通 過 濾 器。收 集 有 機 層，並 在 真 空 下 濃 縮。使 粗 製 物 藉 預 備 -LC 純 化，而 產 生 化 合 物 200。具 有 MH⁺ m/z 為 500.22，具 有 滯 留 時 間 為 3.88 分 鐘。HPLC-MS tR = 3.84 分 鐘 (UV254 毫 微 米)；對 式 C₂₈H₂₉N₅O₄之 質 量 計 算 值，499.22，發 現 值 LCMS m/z 500.22

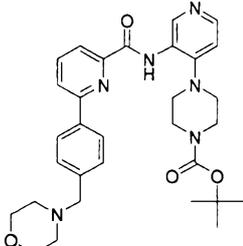
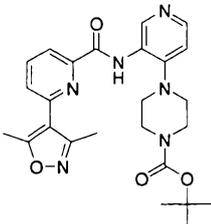
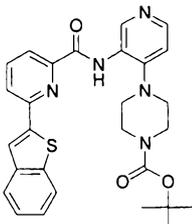
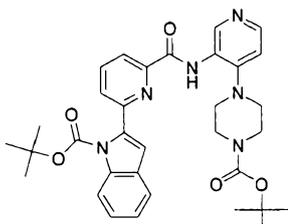
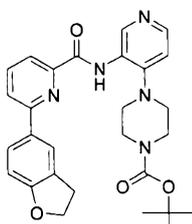
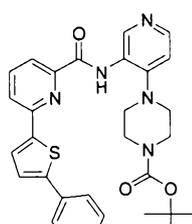
中 間 物 201-248

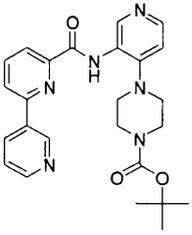
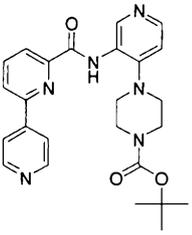
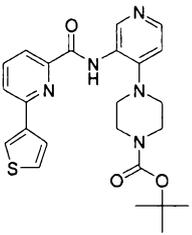
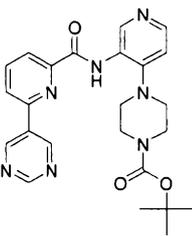
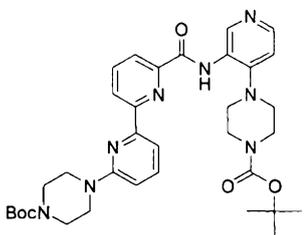
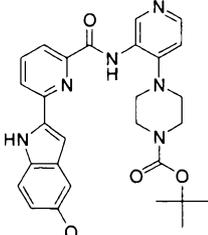
表 8 中 所 示 之 實 例 201-222 可 基 本 上 按 照 實 例 95 中 所 述 之

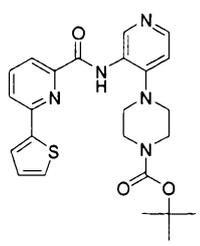
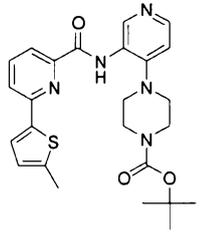
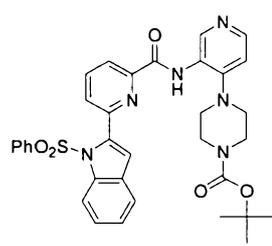
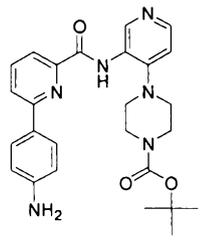
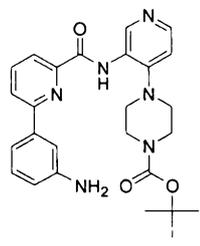
程序合成。

表 8

化合物#	結構	MW	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
201		530.26	531.26	3.83
202		498.24	499.24	3.64
203		548.27	549.28	4.12
204		510.24	511.24	3.12
205		545.28	546.28	2.76

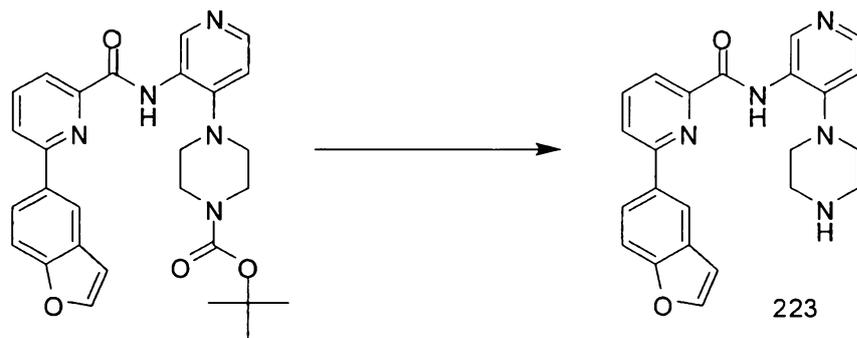
206		558.30	559.30	2.63
207		478.23	479.23	3.18
208		515.20	516.20	4.10
209		598.29	599.29	4.42
210		501.24	502.24	3.76
211		541.21	542.22	4.34

212		460.22	461.22	2.45
213		460.22	461.22	2.29
214		465.18	466.18	3.63
215		461.22	462.22	2.85
216		644.34	645.34	4.49
217		528.25	529.25	3.90

218		465.18	466.18	3.64
219		479.20	480.19	3.90
220		638.23	639.25	4.50
221		474.24	475.20	2.90
222		474.24	475.20	2.90

化合物 223 :

圖式 21

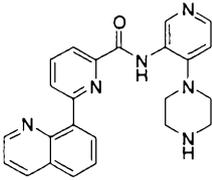
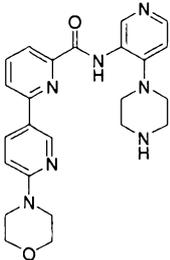
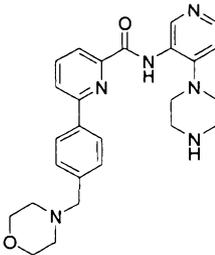
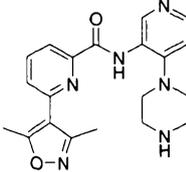
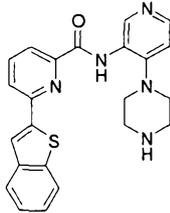
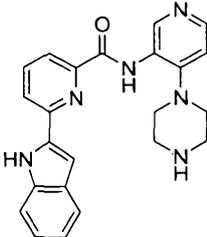


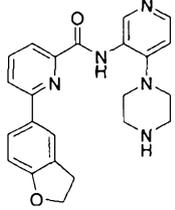
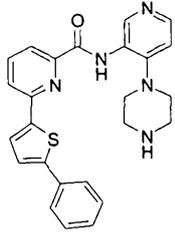
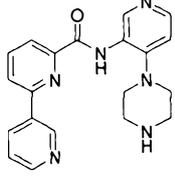
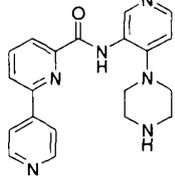
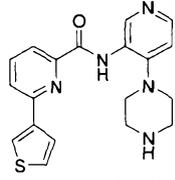
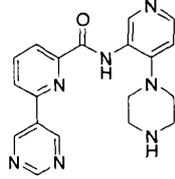
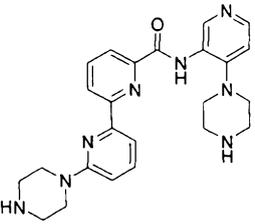
使中間物 200 (0.1 毫莫耳) 冷卻至 0°C，並以二氧陸園中之 4N HCl 添加，且於室溫下攪拌 30 分鐘。於真空下移除二氧陸園，再溶於水-乙腈中，及冷凍乾燥且凍乾，以獲得化合物 223，為粉末。HPLC-MS tR = 2.62 分鐘 (UV254 毫微米)；對式 $C_{23}H_{21}N_5O_2$ 之質量計算值，399.17，發現值 LCMS m/z 400.20

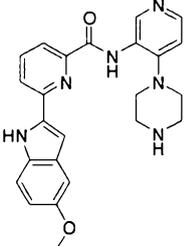
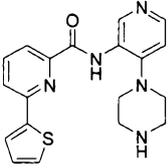
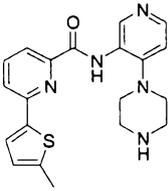
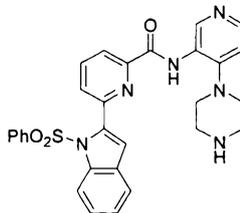
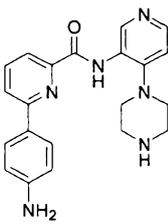
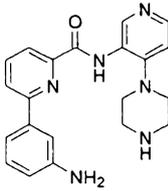
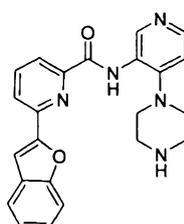
表 9 中所列示之化合物 224-248 可藉由基本上按照關於化合物 223 (圖式 -21) 之製備所述程序合成。

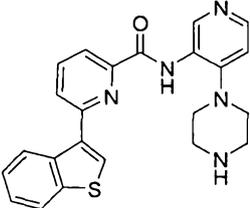
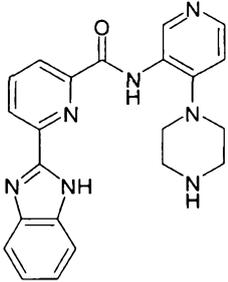
表 9

化合物 #	結構	MW	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
224		430.21	431.21	2.29
225		398.19	399.19	1.96
226		348.17	349.17	0.71

227		410.19	411.19	0.71
228		445.22	446.22	0.75
229		458.24	459.24	0.71
230		378.18	379.20	1.85
231		415.15	416.10	2.50
232		398.24	399.20	1.96

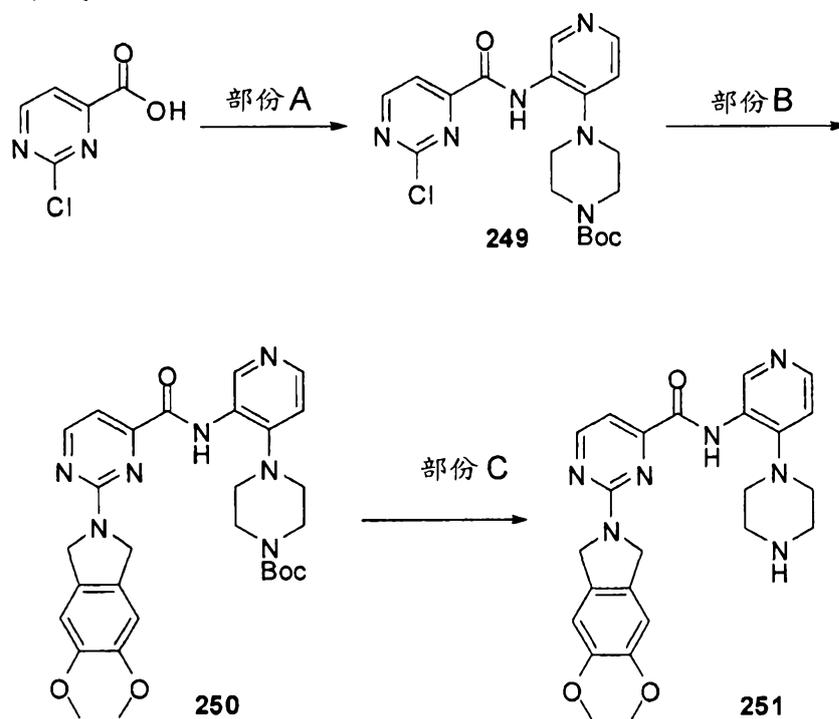
233		401.19	402.20	1.80
234		441.16	442.20	2.65
235		360.17	361.17	0.73
236		360.17	361.20	0.47
237		365.13	366.13	0.74
238		361.17	362.17	0.74
239		444.24	445.30	0.62

240		428.20	429.20	2.32
241		365.13	366.20	1.85
242		379.15	380.20	2.00
243		538.18	539.25	2.25
244		374.19	375.20	1.80
245		374.19	375.20	1.80
246		399.45	400.17	2.13

247		415.51	416.15	2.21
248				

化合物 251 :

圖式 22



化合物 249 :

使化合物 2-氯基嘧啶-4-羧酸 (317 毫克, 2.0 毫莫耳) 溶於 DMF (5 毫升) 中, 在室溫下添加 DIEA (350 微升, 2.0 毫莫耳) 與 HATU (760 毫克, 2.0 毫莫耳), 接著添加 4-(3-胺基-吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (556 毫克, 2.0 毫莫耳)。將混

合物於室溫下攪拌過夜。以 EtOAc 稀釋混合物，並以水、鹽水洗滌，且以 Na_2SO_4 脫水乾燥。於濃縮後，使粗產物以管柱純化(矽膠，EtOAc)，獲得產物 249 (620 毫克)，為褐色固體。HPLC-MS $t_R = 1.18$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_3$ 之質量計算值 418.2，發現值 LCMS m/z 419.2 (M+H)。

化合物 250：

使 2-氯基嘧啶衍生物 249 (50 毫克) 與異吡啶啉 (50 毫克) 溶於乙腈 (5 毫升) 中，並將混合物加熱至 80°C ，且攪拌 1 小時。藉由濃縮而移除溶劑，及使殘留物藉預備-LC 純化，獲得化合物 250。HPLC-MS $t_R = 1.63$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5$ 之質量計算值 561.3，發現值 LCMS m/z 562.3 (M+H)。

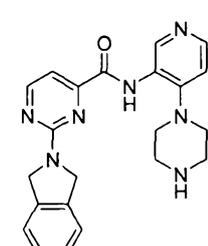
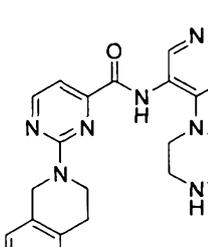
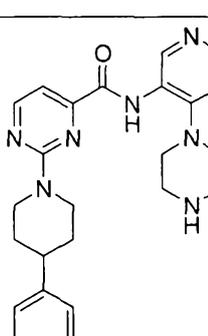
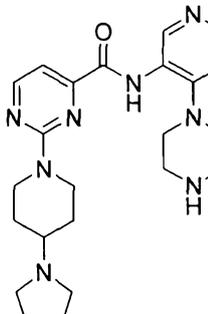
化合物 251：

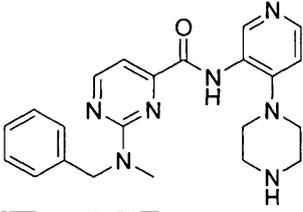
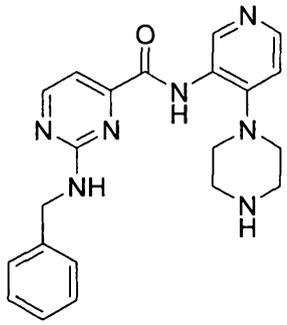
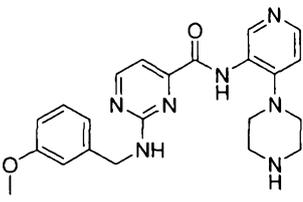
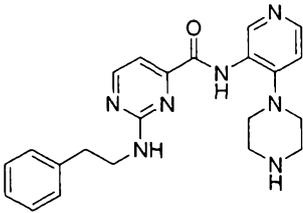
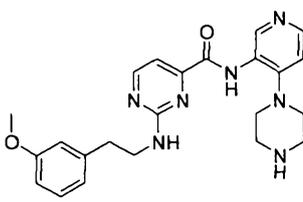
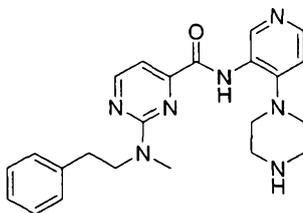
使化合物 250 溶於 DCM 中之 10% TFA 內，並於室溫下攪拌過夜。於濃縮後，使殘留物藉預備-LC 純化，獲得化合物 251。HPLC-MS $t_R = 0.89$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$ 之質量計算值 461.2，發現值 LCMS m/z 462.2 (M+H)。

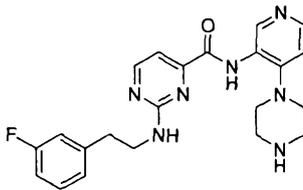
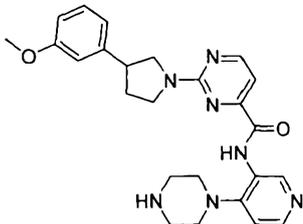
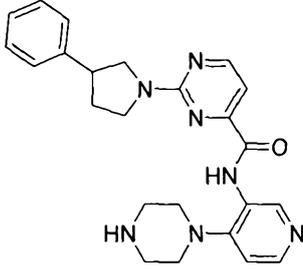
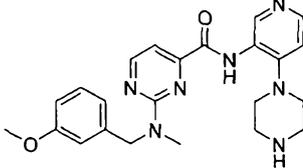
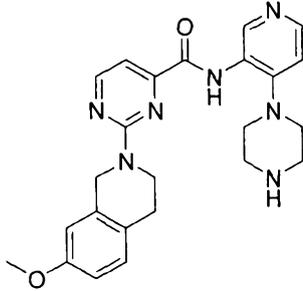
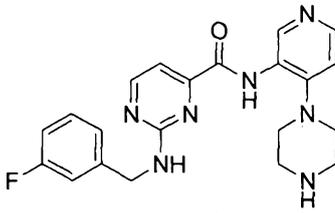
化合物 252-288：

藉由基本上關於化合物 252-288 之製備所示之相同程序，化合物 252-288 (下表 10 中所列示者) 可製自化合物 2-氯-嘧啶-4-羧酸。

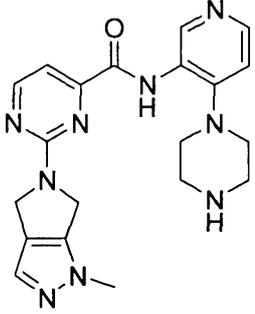
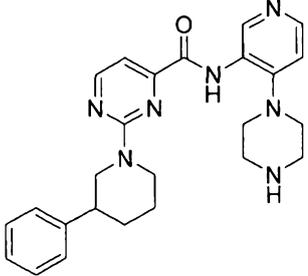
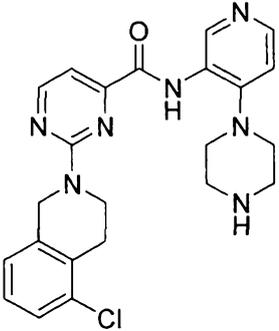
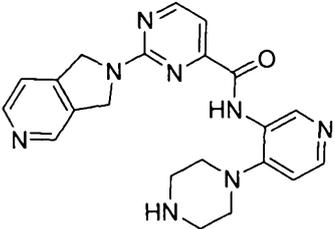
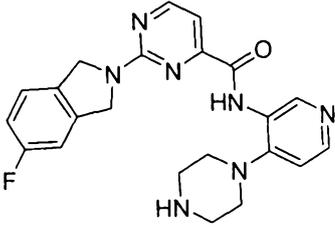
表 10

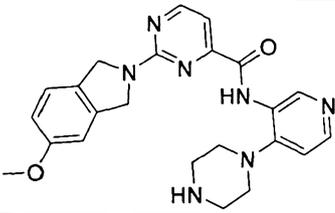
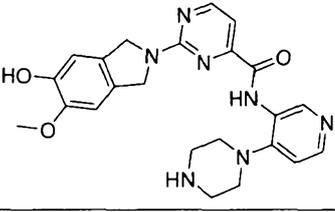
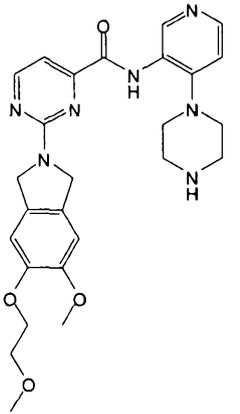
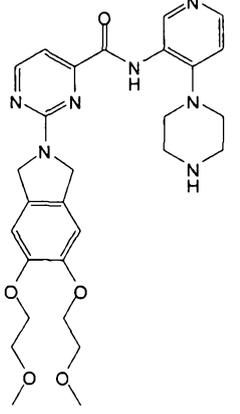
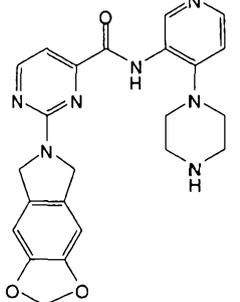
化合物 #	結構	正確 質量	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
252		401.2	402.2	0.93
253		415.2	416.2	1.01
254		443.2	444.2	1.34
255		436.3	437.4	0.20

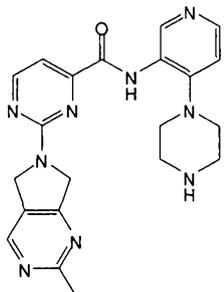
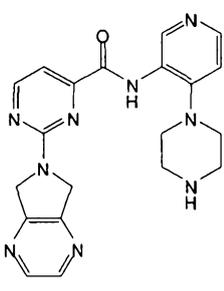
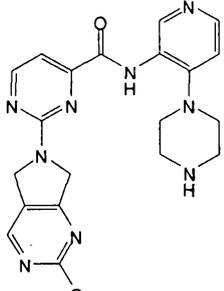
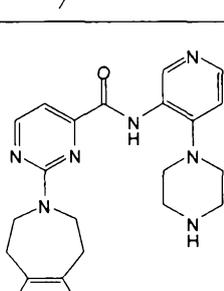
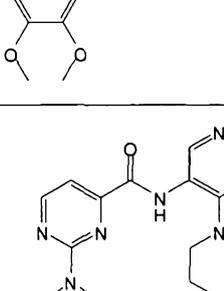
256		403.2	404.2	0.96
257		389.2	390.2	0.83
258		419.2	420.2	1.06
259		403.2	404.2	1.12
260		433.2	434.2	1.13
261		417.2	418.3	1.22

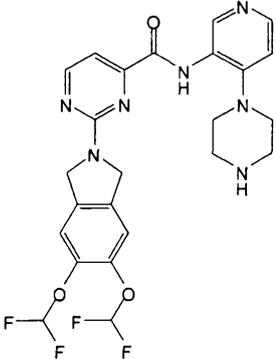
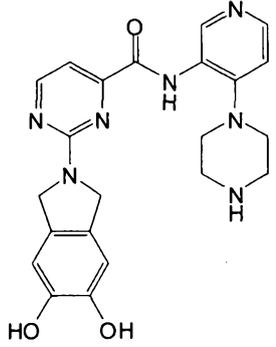
262		421.2	422.2	1.15
263		459.2	460.2	1.07
264		429.2	430.2	1.07
265		433.2	434.2	1.08
266		445.2	446.2	1.05
267		407.2	408.3	0.91

268	 <chem>Fc1cc(F)c2c(c1)nc3c2c(=O)nc4c3cnc4N5CCNCC5</chem>	451.2	452.2	1.08
269	 <chem>Fc1cccc2c1cnc2N3CCNCC3c4cnc5c4c(=O)nc6c5cnc6N7CCNCC7</chem>	433.2	434.2	1.08
270	 <chem>C1=CN2C=CN=C2N1N3CCNCC3c4cnc5c4c(=O)nc6c5cnc6N7CCNCC7</chem>	391.2	392.2	0.66
271	 <chem>COc1cc(OC)ccc2c1cnc2N3CCNCC3c4cnc5c4c(=O)nc6c5cnc6N7CCNCC7</chem>	475.2	476.2	1.16

272		405.2	406.3	0.87
273		443.2	444.2	1.36
274		449.2	450.1	1.19
275		402.2	403.20	1.20
276		419.45	420.20	1.40

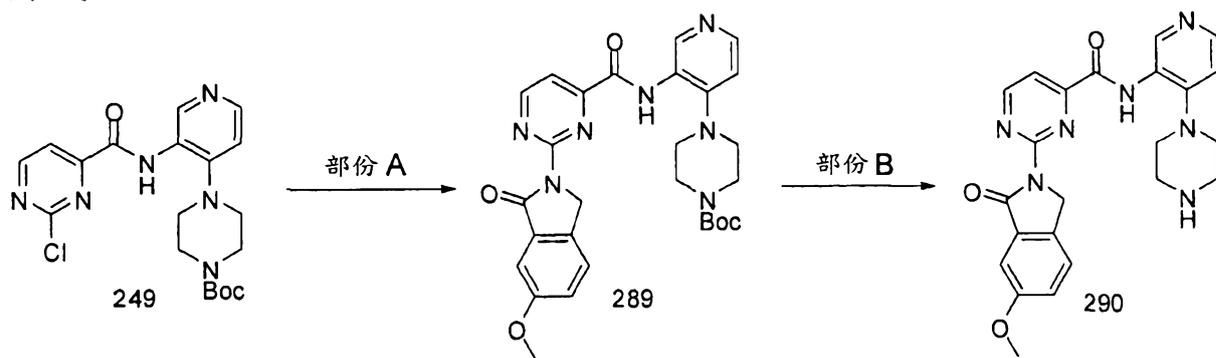
277		431.49	432.20	1.36
278		447.49	448.20	1.20
279		505.2	506.2	0.96
280		549.3	550.3	1.17
281		445.2	446.2	1.13

282		417.2	418.2	0.68
283		403.2	404.2	0.67
284		433.2	434.2	0.75
285		489.2	490.2	1.12
286		497.2	498.2	1.25

287		533.2	534.2	1.20
288		433.19	434.20	1.00

化合物 290 之製備：

圖式 23



化合物 289：

於裝填化合物 249 (84 毫克, 0.2 毫莫耳)、內醯胺 (49 毫克, 0.3 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 毫克, 0.02 毫莫耳)、Xant-phos (23 毫克, 0.04 毫莫耳) 及 K_3PO_4 (106 毫克, 0.5 毫莫耳) 之 25 毫升圓底燒瓶中, 添加二氧陸圓 (5 毫升)。混合物係經由將燒瓶交替地連接至真空及氫而完全地脫氣。然後, 將此所形成之

混合物在 80°C 下加熱過夜，藉由 EtOAc (40 毫升) 稀釋，並以鹽水洗滌。於濃縮後，使殘留物以預備-LC 純化，獲得產物 289。HPLC-MS $t_R = 1.45$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₂₈H₃₁N₇O₅ 之質量計算值 545.2，發現值 LCMS m/z 546.3 (M+H)。

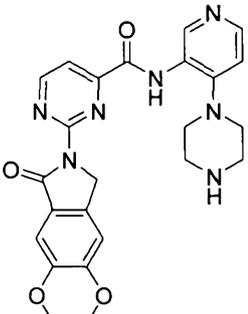
化合物 290：

將化合物 289 (10 毫克) 以 HCl (4N，在二氧陸園中，4 毫升) 處理，並於室溫下攪拌 10 分鐘。於濃縮後，使殘留物以凍乾乾燥，獲得化合物 290。HPLC-MS $t_R = 0.85$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₂₃H₂₃N₇O₃ 之質量計算值 445.2，發現值 LCMS m/z 446.1 (M+H)。

實例 291-295：

藉由基本上按照上文關於化合物 290 所列示之相同程序，化合物 291-295 (下表 11 中所列示者) 可製自化合物 249。

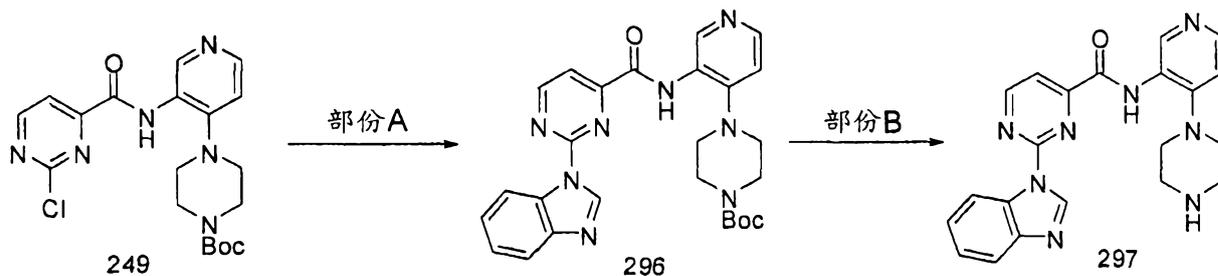
表 11

化合物 #	結構	正確質量	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
291		475.2	476.2	0.81

292		445.2	446.1	0.89
293		487.2	488.3	0.83
294		474.2	475.3	1.08
295		544.2	545.3	0.85

化合物 297 之製備：

圖式 24



化合物 296：

使苯并咪唑(24毫克, 0.2毫莫耳)與NaH(9.6毫克, 2.4毫莫耳, 60%)溶於DMF(5毫升)中, 並將混合物攪拌10分鐘。然後, 將化合物249(84毫克, 0.2毫莫耳)添加至上述溶液中。將混合物於50°C下再攪拌10分鐘。藉由濃縮而移除溶劑, 及使殘留物藉預備-LC純化, 獲得化合物296。HPLC-MS t_R = 1.58分鐘(UV₂₅₄毫微米); 對式C₂₉H₃₅N₇O₅之質量計算值500.2, 發現值LCMS m/z 501.2 (M+H).

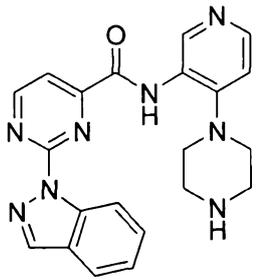
化合物 297 :

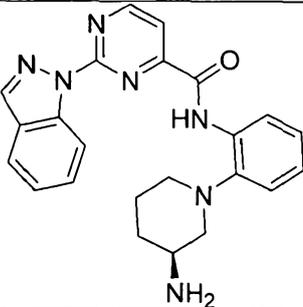
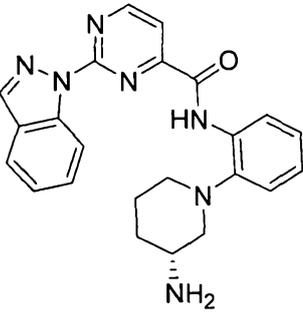
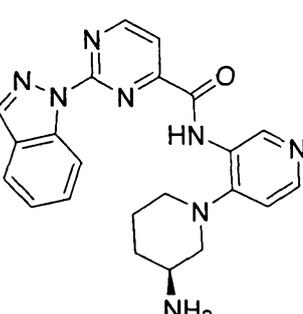
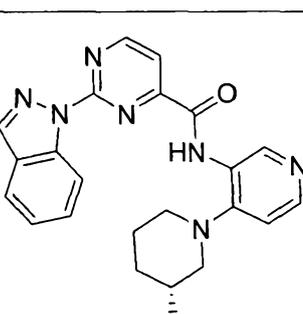
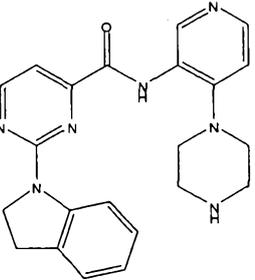
化合物297係使用關於上文化合物290之製備所述之相同條件製成。對化合物297之HPLC-MS: t_R = 0.85分鐘(UV₂₅₄毫微米); 對式C₂₃H₂₃N₇O₃之質量計算值400.2, 發現值LCMS m/z 401.2 (M+H).

化合物 298-309 :

藉由基本上關於化合物297之製備所列示之相同程序, 化合物298-309(下表12中所列示者)可製自化合物249

表 12

化合物#	結構	正確質量	MS m/z (M+H)	HPLC MSt _R
298		400.2	401.2	0.96

299		413.20	414.2	3.65
300		413.20	414.2	3.65
301		414.20	415.2	2.16
302		414.20	415.2	2.16
303		401.2	402.2	1.19

304		429.2	430.1	0.65
305		401.20	402.10	1.00
306		429.23	430.20	1.35
307		405.20	406.20	1.20
308		433.23	434.10	1.30
309		475.23	476.20	1.20

化合物 310 :

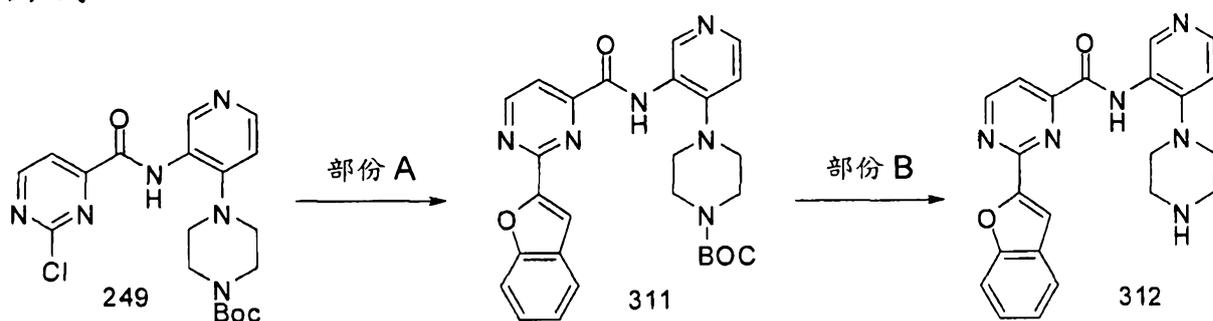
表-13 中之化合物可基本上製自中間物 249 與相應之尿素

表 -13

化合物 #	結構	正確 質量	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
310		436.18	437.20	1.75

化合物 312 :

圖式 -25



化合物 311 :

於 10 毫升微波小玻璃瓶中，裝填化合物 249 (100 毫克，0.24 毫莫耳)、苯并咪喃 -2-二羥基硼烷 (58 毫克，0.36 毫莫耳)、Pd(dppf)Cl₂ (19 毫克，0.024 毫莫耳)、三乙胺 (73 毫克，0.72 毫莫耳) 及甲醇 (1 毫升)。將混合物在 120°C 下照射 30 分鐘，然後濃縮，並於短矽膠管柱上溶離，使用醋酸乙酯，而得粗製化合物 311。HPLC-MS t_R = 0.93 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對 C₂₂H₂₀N₆O₂ 之質量計算值：500.2；發現值 m/z：501.2 (M+H)。

化合物 312 :

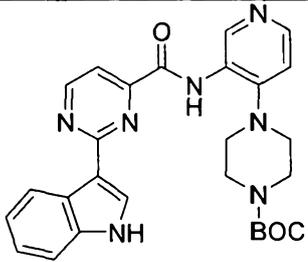
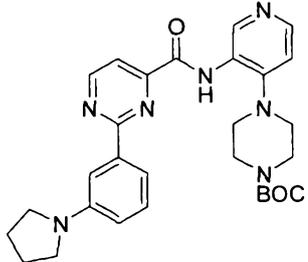
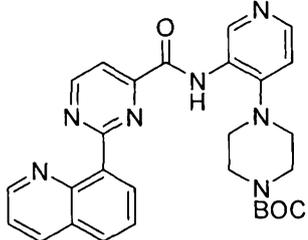
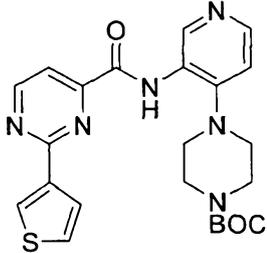
使粗製中間物 311 溶於 10% TFA/DCM 中，並於室溫下攪拌 2 小時，此時，使其濃縮，及藉預備之 LC 純化，而得化合物

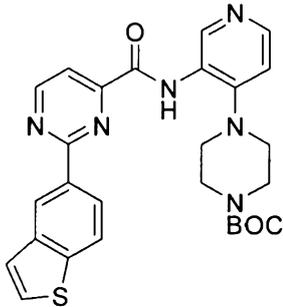
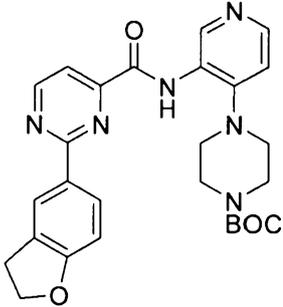
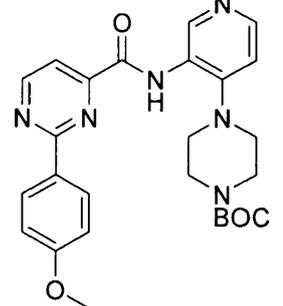
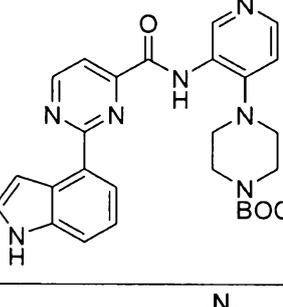
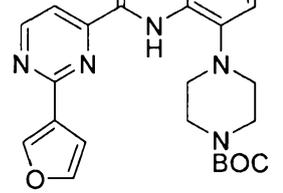
312。HPLC-MS $t_R = 1.61$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對 C₂₂H₂₀N₆O₂ 之質量計算值：400.2；發現值 m/z：401.2 (M+H)。

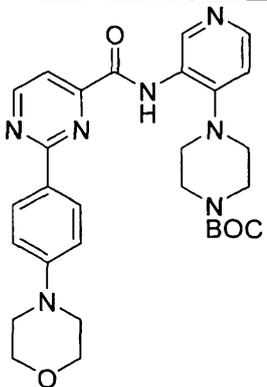
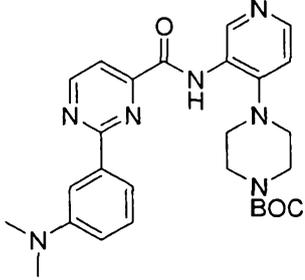
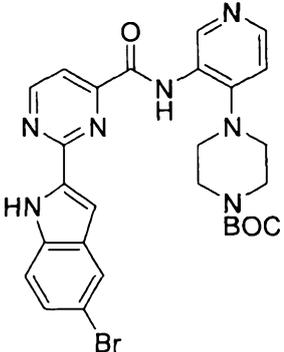
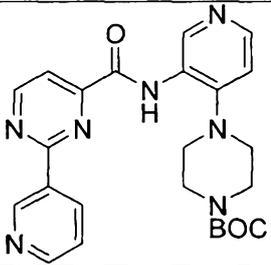
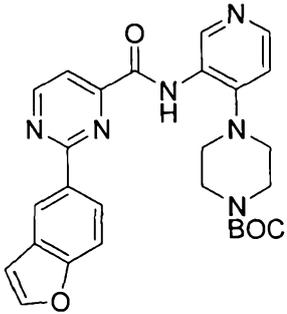
化合物 313-350：

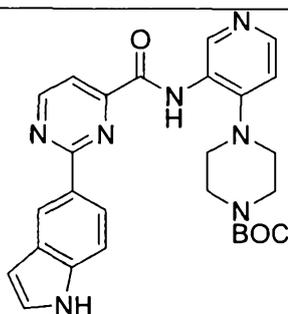
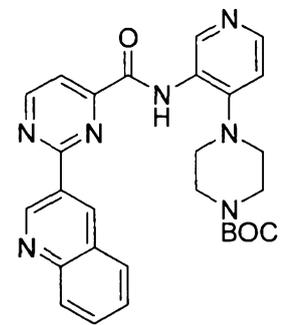
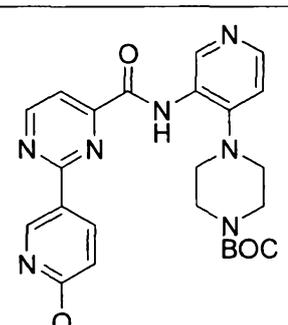
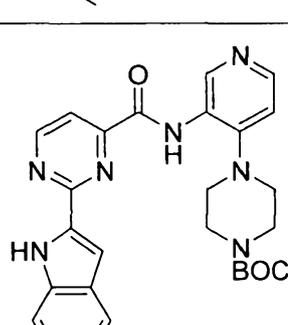
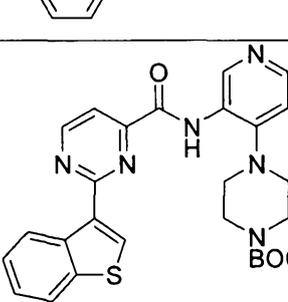
藉由基本上製備實例 311 中所示之相同程序，表 14 第 2 欄中所示之化合物 313-353 可製自化合物 249。

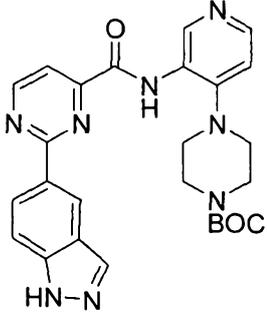
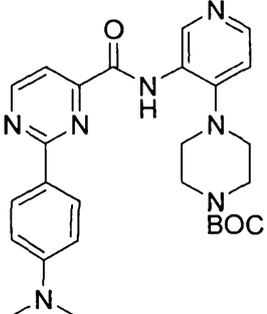
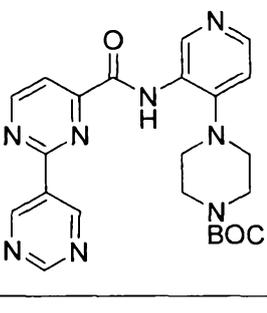
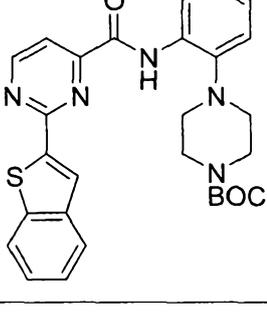
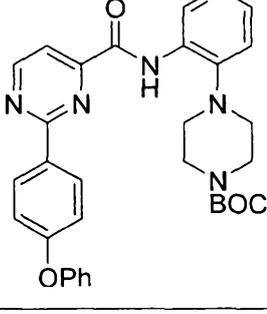
表 14

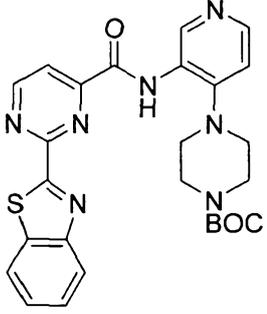
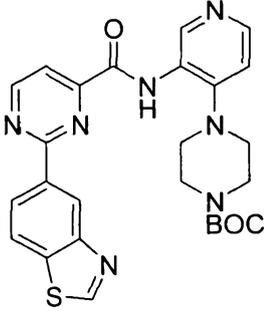
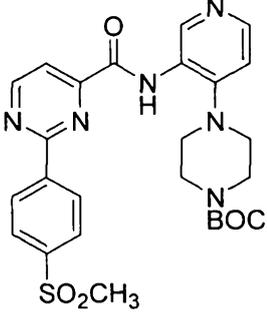
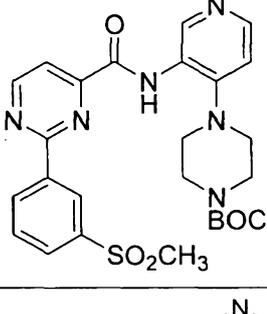
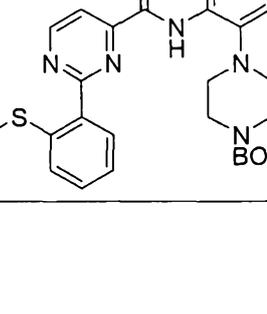
化合物 #	結構	正確質量	MS ; m/z	HPLC ; MS tR
313		499.2	500.2	1.61
314		629.3	630.3	1.71
315		511.2	512.2	1.05
316		466.1	467.1	1.45

317		516.2	517.2	1.69
318		502.2	503.2	1.69
319		490.2	491.2	1.68
320		499.2	500.2	1.56
321		450.1	451.1	1.54

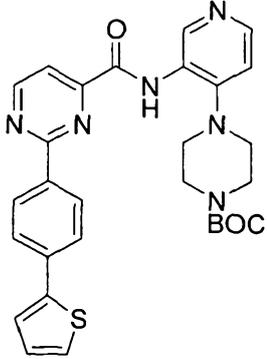
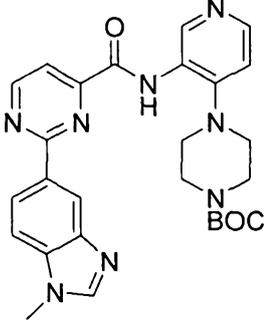
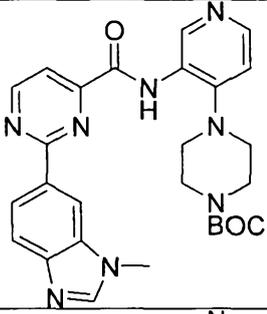
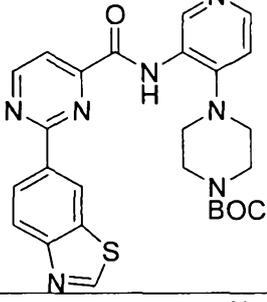
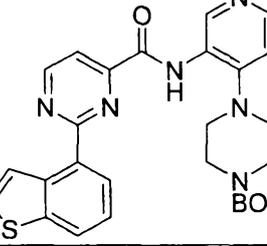
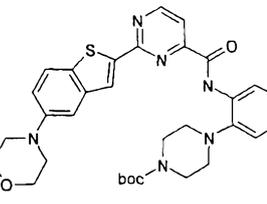
322		545.3	546.3	1.49
323		503.2	504.2	1.34
324		577.1	578.1	1.58
325		461.3	462.2	1.07
326		500.2	501.2	1.60

327		499.2	500.2	1.46
328		511.2	412.2	0.77
329		491.2	392.2	0.82
330		499.2	500.2	1.49
331		516.2	517.2	1.71

332		500.2	501.2	1.28
333		503.2	504.2	1.54
334		462.2	463.2	1.34
335		516.2	517.2	1.79
336		552.2	553.2	1.81

337		517.2	518.2	1.55
338		517.2	418.2	1.44
339		538.1	539.1	1.35
340		538.1	539.1	1.35
341		506.2	507.2	1.57

342	 <chem>Cc1ccc(cc1)c2ncnc(C(=O)Nc3ccncc3N4CCN(CC4)C(=O)OC(=O)c5cccnc5)c2</chem>	506.2	507.2	1.65
343	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)S=C2c3ccncc3C(=O)Nc4ccncc4N5CCN(CC5)C(=O)OC(=O)c6cccnc6</chem>	566.2	567.2	1.87
344	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)S=C2Oc3ccncc3C(=O)Nc4ccncc4N5CCN(CC5)C(=O)OC(=O)c6cccnc6</chem>	582.2	583.2	1.79
345	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c[nH]2C(=O)Nc3ccncc3N4CCN(CC4)C(=O)OC(=O)c5cccnc5</chem>	513.2	514.2	1.72
346	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)S=C2c3ccncc3C(=O)Nc4ccncc4N5CCN(CC5)C(=O)OC(=O)c6cccnc6</chem>	516.2	517.2	1.69
347	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)C=Cc2c[nH]c2C(=O)Nc3ccncc3N4CCN(CC4)C(=O)OC(=O)c5cccnc5</chem>	499.2	500.2	1.52

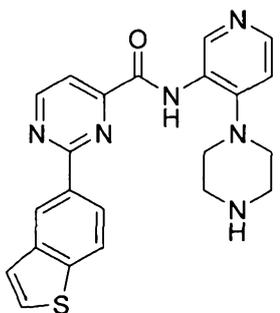
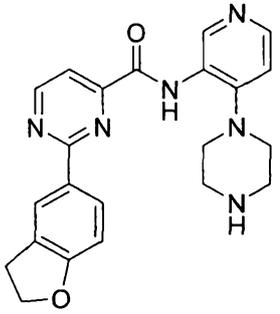
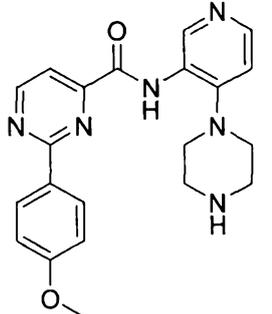
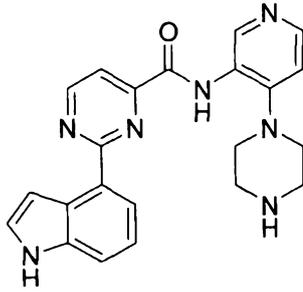
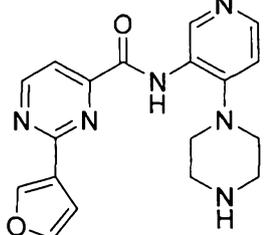
348		542.1	543.1	1.78
349		514.2	515.2	1.07
350		514.2	515.2	1.06
351		517.2	518.2	1.47
352		516.2	517.2	1.72
353		601.25	602.20	1.65

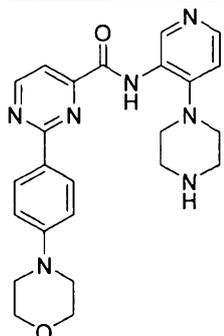
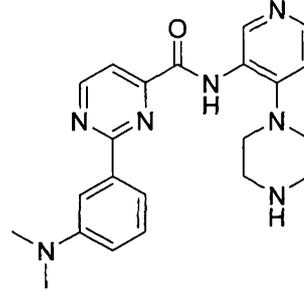
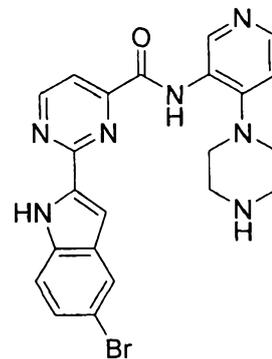
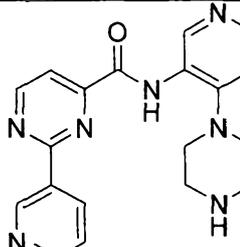
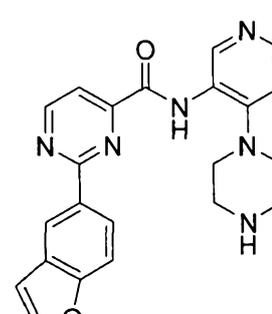
化合物 354-397 :

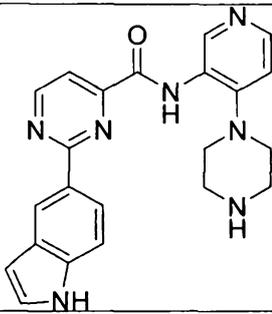
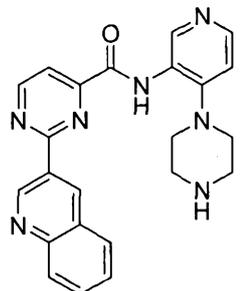
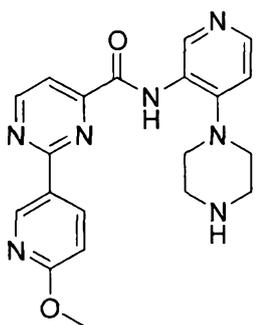
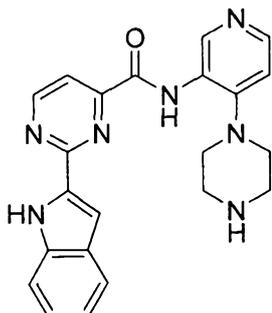
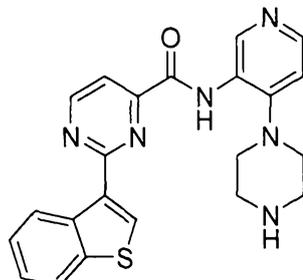
藉由基本上製備實例 312 (部份 B) 中所示之相同程序，表 15 第 2 欄中所示之化合物 354-397 可製自化合物 249。

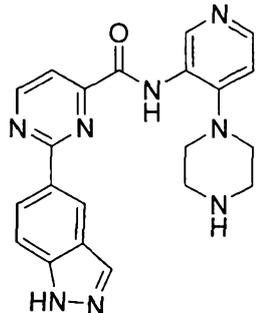
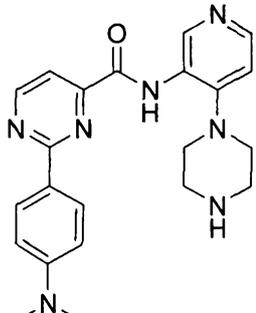
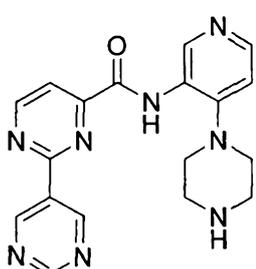
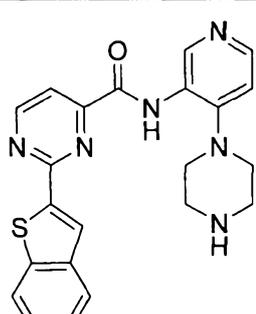
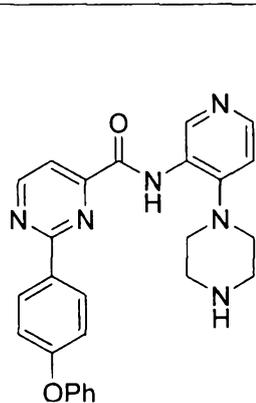
表 15

化合物 #	結構	正確 質量	MS ; m/z	HPLC ; MS tR
354		399.2	400.2	2.22
355		529.3	530.3	4.59
356		511.2	512.2	2.64
357		366.1	367.1	1.82

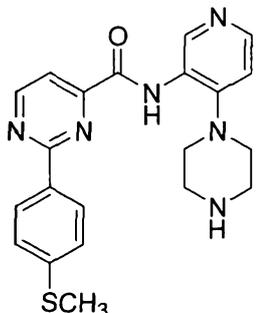
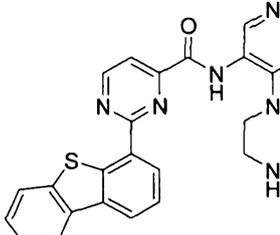
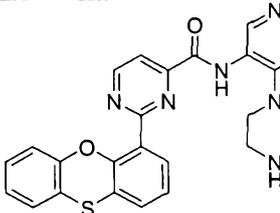
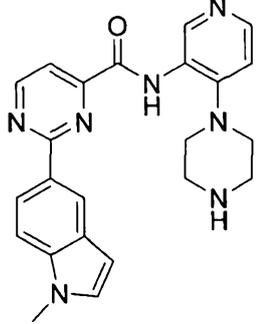
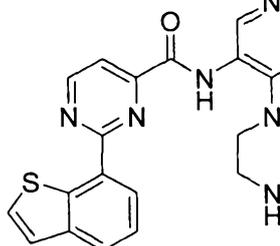
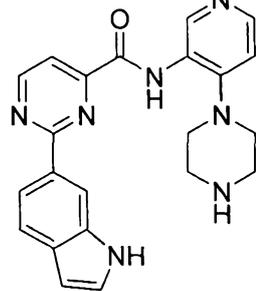
358		416.1	417.1	2.51
359		402.2	403.2	2.12
360		390.2	391.2	2.13
361		399.2	400.2	1.98
362		350.1	351.1	1.64

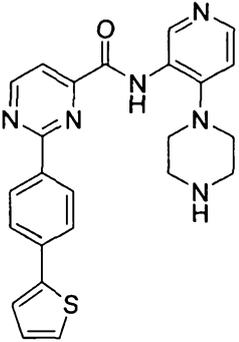
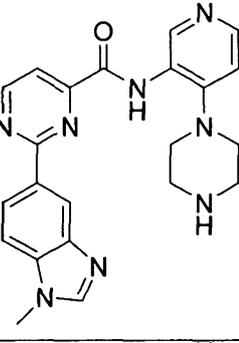
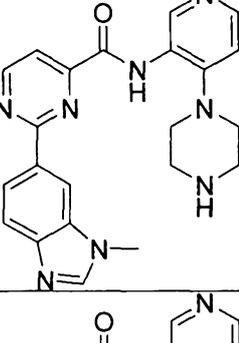
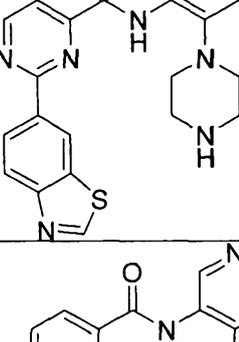
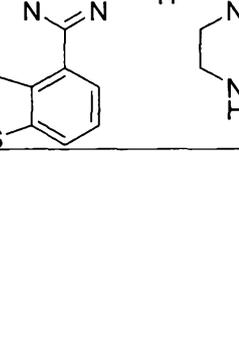
363		445.2	446.2	2.19
364		403.2	404.2	1.60
365		477.1	478.1	2.95
366		361.2	362.2	1.12
367		400.2	401.2	2.4

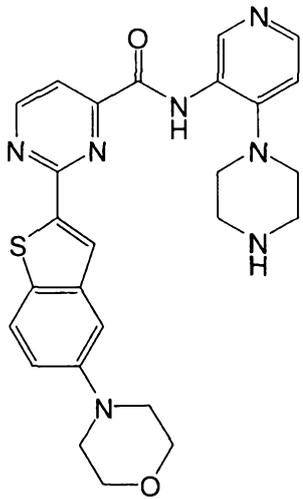
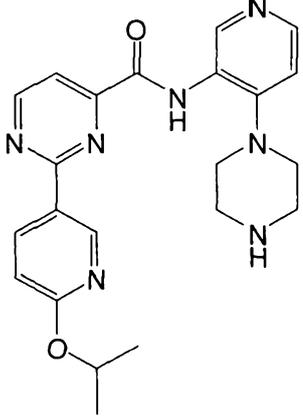
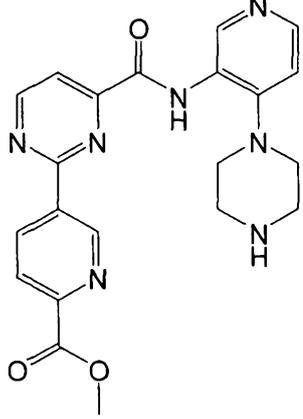
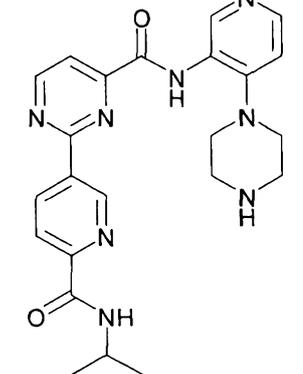
368		399.2	400.2	2.11
369		411.2	412.2	1.87
370		391.2	392.2	1.94
371		399.2	400.2	2.42
372		416.1	417.1	2.61

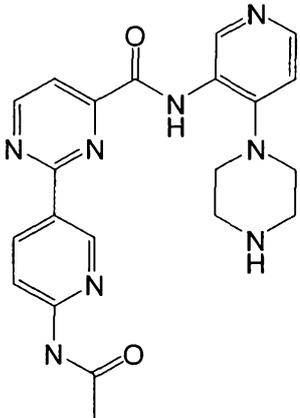
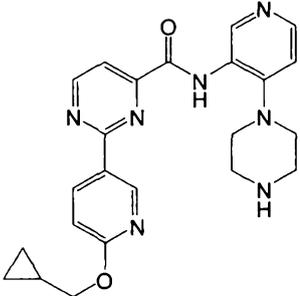
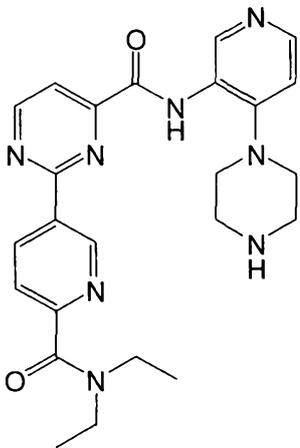
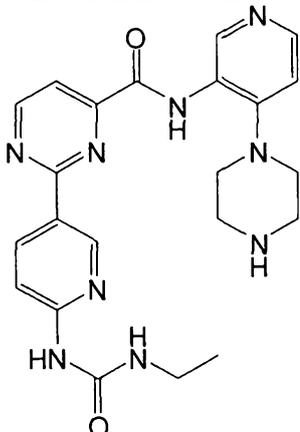
373		400.2	401.2	1.78
374		403.2	404.2	2.16
375		362.2	363.2	1.28
376		416.1	417.1	2.66
377		452.2	453.2	3.05

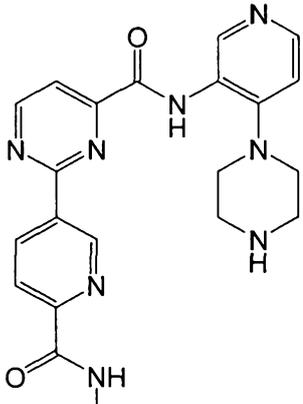
378		417.1	418.1	2.23
379		417.1	418.1	2.07
380		438.1	439.1	1.78
381		438.1	439.1	1.76
382		406.2	407.2	2.23

383		406.2	407.2	2.51
384		466.2	467.2	3.18
385		482.2	483.2	2.9
386		413.2	414.2	2.42
387		416.1	417.1	2.59
388		399.2	400.2	2.21

389		442.2	443.2	2.96
390		414.2	415.2	1.37
391		414.2	415.2	1.32
392		417.1	418.1	2.06
393		416.1	417.1	1.16

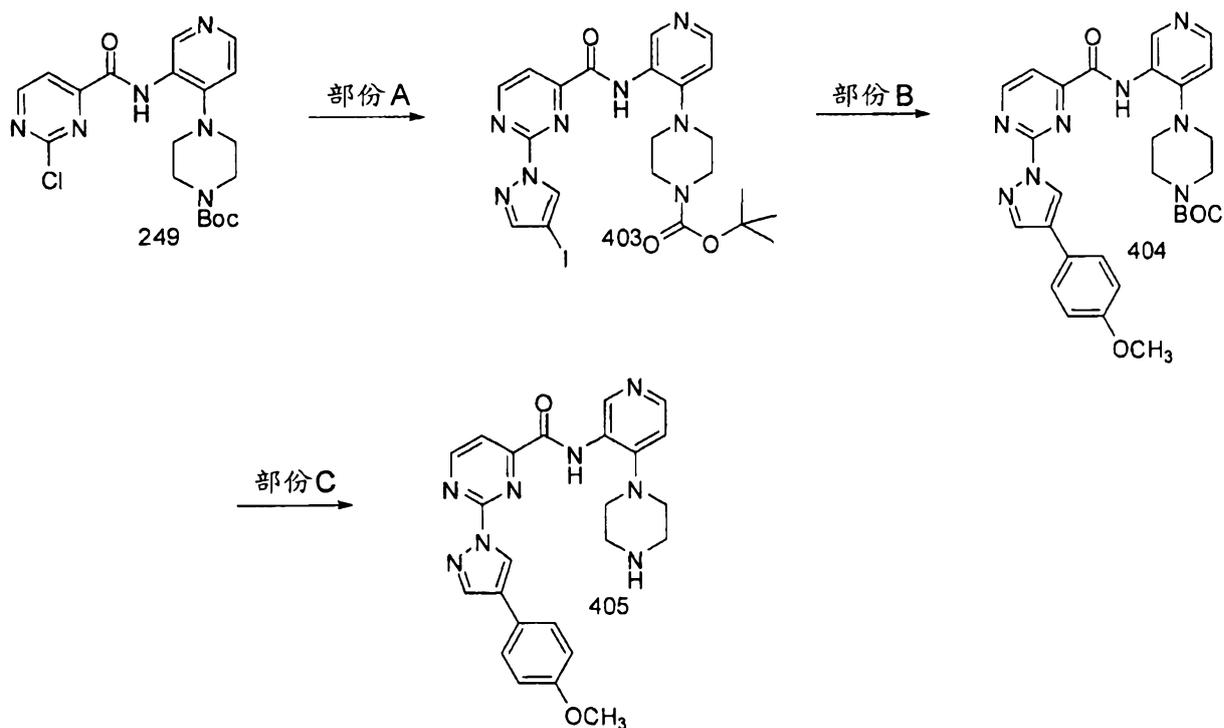
394		501.19	502.20	0.90
395		419.21	420.20	0.85
396		419.17	420.10	1.10
397		446.22	447.20	1.25

398		418.19	419.20	1.00
399		431.21	432.20	1.10
400		460.23	461.20	1.25
401		432.20	433.10	1.10

402		418.19	419.20	1.00
-----	---	--------	--------	------

圖式 -26

化合物 405 :



化合物 403 :

於 10 毫升微波小玻璃瓶中，裝填化合物 249 (100 毫克，0.17 毫莫耳)、4-碘基吡啶 (66 毫克，0.34 毫莫耳)、三乙胺 (52 毫克，0.51 毫莫耳) 及乙腈 (1 毫升)。將混合物在 120°C 下照射 30 分鐘，然後濃縮，並藉矽膠層析純化 (100% 醋酸乙酯)，獲得中間物 403，為無色固體。HPLC-MS $t_R = 1.63$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對 $C_{22}H_{25}IN_8O_3$ 之質量計算值：576.2；發現值 m/z ：577.2 (M+H).

化合物 404：

於 10 毫升微波小玻瓶中，裝填化合物 403 (98 毫克，0.17 毫莫耳)、4-甲氧苯基二羥基硼烷 (51 毫克，0.34 毫莫耳)、Pd(dppf)Cl₂ (14 毫克，0.017 毫莫耳)、三乙胺 (52 毫克，0.51 毫莫耳) 及甲醇 (1 毫升)。將混合物在 120°C 下照射 30 分鐘，然後濃縮，並於短矽膠管柱上溶離，使用醋酸乙酯，獲得中間化合物 404。HPLC-MS $t_R = 1.58$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對 C₂₉H₃₂N₈O₄ 之質量計算值：556.2；發現值 m/z ：557.2 (M+H)。

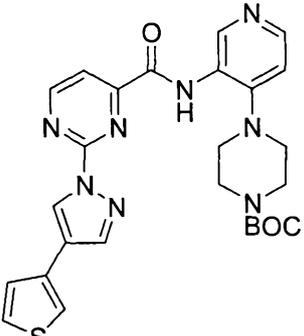
化合物 405：

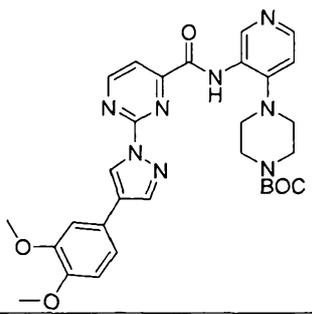
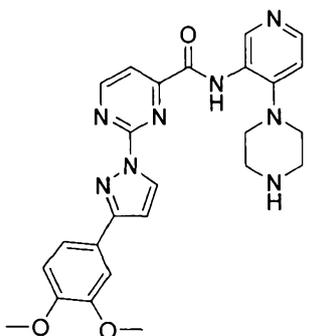
使中間化合物 404 溶於 10% TFA/DCM 中，並於室溫下攪拌 2 小時，此時，使其濃縮，及藉預備之 LC 純化，而得化合物 405。HPLC-MS $t_R = 2.66$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對 C₂₄H₂₄N₈O₂ 之質量計算值：456.2；發現值 m/z ：457.2 (M+H)。

化合物 406-408：

藉由基本上製備實例 405 (部份 B) 中所示之相同程序，表 16 第 2 欄中所示之化合物 406-408 可製自化合物 100。

表 16

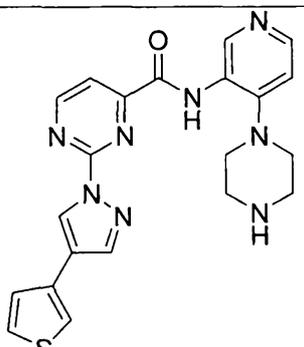
實例	第 2 欄	正確質量	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
406		532.2	533.2	1.57

407		586.2	587.2	1.51
408		586.2	587.2	1.54

化合物 409-412：

藉由基本上製備實例 405 (部份 B) 中所示之相同程序，表 17 第 2 欄中所示之化合物 409-412 可製自化合物 249。

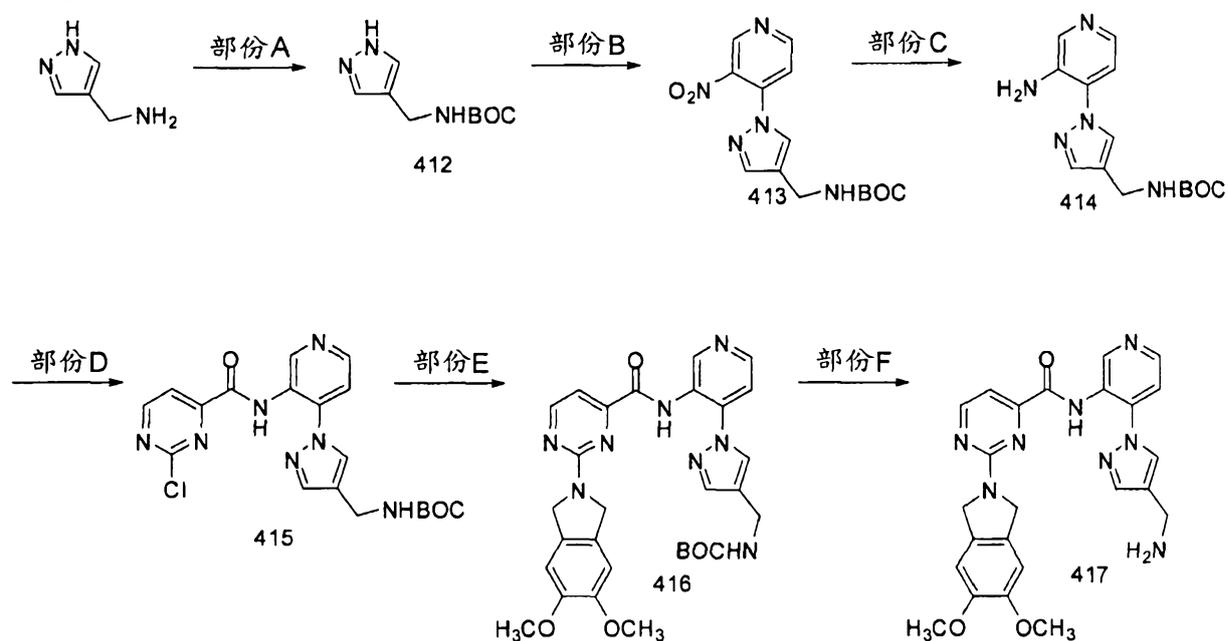
表 17

實例	第 2 欄	正確 質量	MS m/z (M+H)	HPLC MS t _R
409		432.1	433.1	2.51

410		486.2	487.2	2.46
411		486.2	487.2	2.43

圖式 -27 :

化合物 417 :



化合物 417

化合物 412 :

於含有化合物 1H-吡唑-4-甲胺(1克, 10.3 毫莫耳)與二氯甲烷(50 毫升)之燒瓶中, 添加二碳酸二-第三-丁酯(2.25 克, 10.3 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜, 汽提出溶劑, 最後藉矽膠層

析純化 (50:50 EtOAc/ 己烷), 而產生化合物 412, 為無色固體。HPLC-MS $t_R = 1.16$ 分鐘 (ELSD); 對 $C_9H_{15}N_3O_2$ 之質量計算值: 197.1; 發現值 m/z : 198.1 (M+H).

化合物 413:

於含有 DMF (30 毫升) 中之 4-氯基-3-硝基吡啶 (1 克, 6.3 毫莫耳) 與化合物 412 (1.24 克, 6.3 毫莫耳) 之燒瓶內, 添加氫化鈉 (在礦油中之 60% 分散液; 277 毫克, 6.9 毫莫耳)。將反應物攪拌過夜, 然後, 以飽和 $NaHCO_3$ 溶液使反應淬滅, 並以 EtOAc 萃取。使有機萃液濃縮, 及藉矽膠層析純化 (50:50 EtOAc/ 己烷), 而產生化合物 413, 為無色固體。HPLC-MS $t_R = 1.55$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米); 對 $C_{14}H_{17}N_5O_4$ 之質量計算值: 319.1; 發現值 m/z : 320.2 (M+H).

化合物 414:

使化合物 413 (2 克, 6.3 毫莫耳) 在乙醇 (100 毫升) 中之溶液以起泡之 Ar 脫氣, 然後添加 10% Pd/C (200 毫克), 並於 H_2 (1 大氣壓) 下攪拌 8 小時。使反應物以之起泡 N_2 滌氣, 及在矽藻土上過濾。濃縮反應物, 獲得化合物 414, 為蠟狀固體。HPLC-MS $t_R = 0.91$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米); 對 $C_{14}H_{19}N_5O_2$ 之質量計算值: 289.2; 發現值 m/z : 290.2 (M+H).

化合物 415:

將化合物 2-氯基嘧啶-4-羧酸 (317 毫克, 2.0 毫莫耳) 與化合物 414 (578 毫克, 2.0 毫莫耳) 及 HATU (760 毫克, 2.0 毫莫耳) 合併, 然後溶於 DMF (5 毫升) 與 DIEA (350 微升, 2.0 毫莫耳) 中。將混合物於室溫下攪拌過夜, 接著以水稀釋, 並以 EtOAc

萃取。使有機萃液濃縮，及藉矽膠層析純化(50:50 EtOAc/己烷)，而產生化合物415，為黃色固體。HPLC-MS $t_R = 0.234$ 分鐘(ELSD)；對 $C_{19}H_{20}ClN_7O_3$ 之質量計算值：429.9；發現值 m/z ：430.9 (M+H)。

化合物 416：

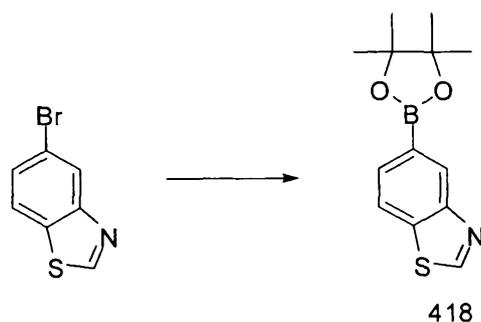
於10毫升微波管件中，將415(100毫克，0.23毫莫耳)與5,6-二甲氧基異吲哚啉(42毫克，0.23毫莫耳)、三乙胺(69毫克，0.69毫莫耳)及乙腈(2毫升)合併。將溶液在100°C下照射30分鐘，然後以EtOAc稀釋，並於短矽膠充填柱上過濾，以EtOAc沖洗，而得中間化合物416。HPLC-MS $t_R = 1.71$ 分鐘(UV₂₅₄毫微米)；對 $C_{24}H_{24}N_8O_3$ 之質量計算值：572.3；發現值 m/z ：573.3 (M+H)。

化合物 417：

使化合物416溶於10% TFA/DCM中。在攪拌2小時後，使反應物濃縮，然後藉預備之LC純化，而得化合物417。HPLC-MS $t_R = 3.00$ 分鐘(UV₂₅₄毫微米)；對 $C_{24}H_{24}N_8O_3$ 之質量計算值：472.3；發現值 m/z ：473.3 (M+H)。

化合物 418：

圖式-28：



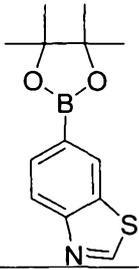
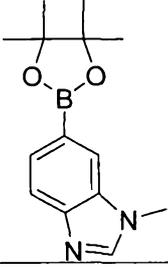
化合物 418：

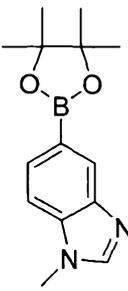
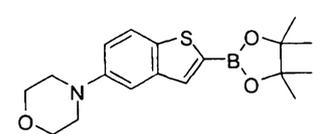
於 10 毫升微波小玻璃瓶中，裝填 5-溴基苯并噻唑 (214 毫克，1 毫莫耳)、雙(品啞可基)二硼 (381 毫克，1.5 毫莫耳)、Pd(ddd)Cl₂ (40 毫克，0.05 毫莫耳)、醋酸鉀 (490 毫克，5 毫莫耳) 及 DMSO (5 毫升)。將反應物照射，並在 100°C 下攪拌 30 分鐘。使反應物於水與 EtOAc 之間作分液處理。分離有機相，及濃縮，接著藉矽膠層析純化 (1:9 EtOAc/己烷)，而產生化合物 418，為蠟狀固體。HPLC-MS $t_R = 2.01$ 分鐘 (ELSD)；對 C₁₃H₁₆BNO₂S 之質量計算值：261.1；發現值 m/z ：262.1 (M+H)。

化合物 419-421：

藉由基本上製備實例 418 中所示之相同程序，表 18 第 2 欄中所示之化合物 419-421 可製成。

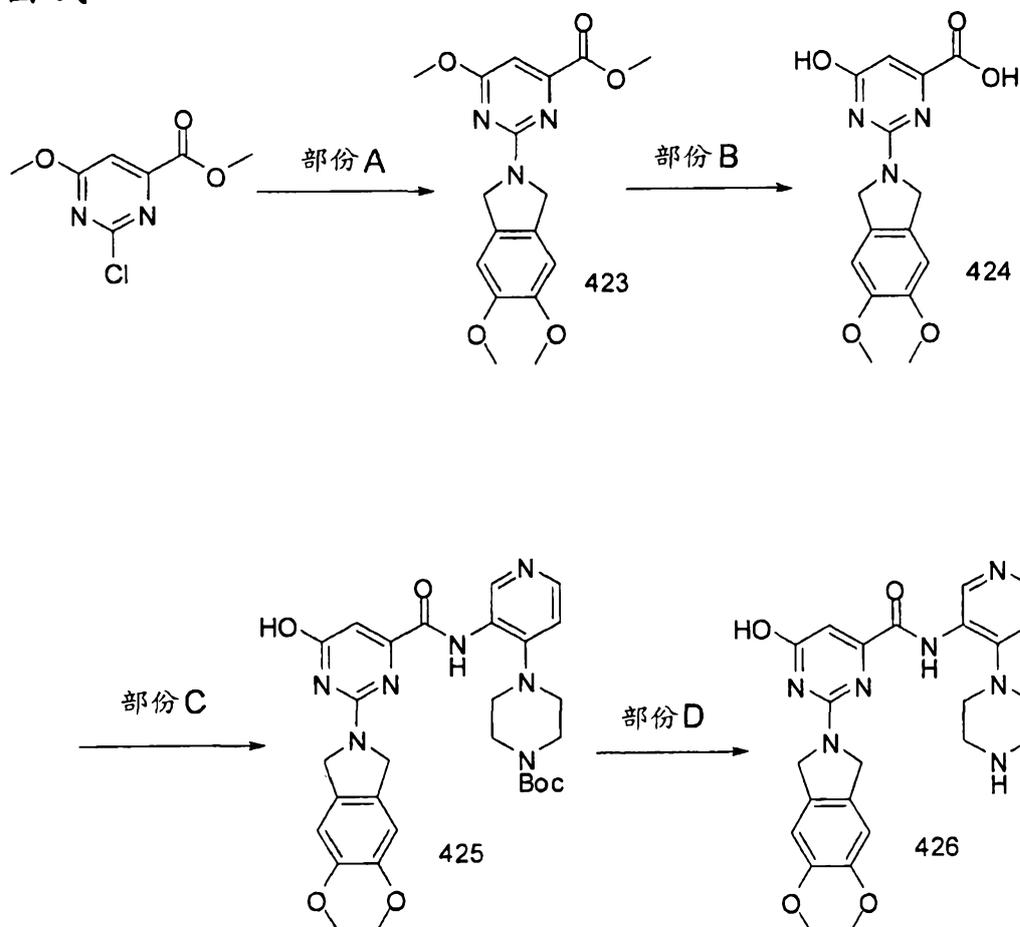
表 18

實例	第 2 欄	正確 質量	MS m/z (M+H)	HPLC MS t_R
419		261.1	262.1	2.05
420		258.2	259.2	1.32

421		258.1	259.1	1.18
422		345.16	346.20	1.10

化合物 426 之製備：

圖式 29



化合物 423：

化合物 423 已經以實例 250 中所使用之相同胺化條件，自 2-氯基-4-甲氧基嘧啶-6-羧酸甲酯開始而合成。HPLC-MS $t_R =$

1.87 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₁₇H₁₉N₃O₅ 之質量計算值 345.1, 發現值 LCMS m/z 346.1 (M+H).

化合物 424：

將化合物 423 (20 毫克) 與濃 HCl (1.5 毫升) 混合，並使混合物回流 1 小時。在真空下以濃縮移除溶劑，並將粗產物 424 使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。HPLC-MS t_R = 0.87 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₁₅H₁₅N₃O₅ 之質量計算值 317.1, 發現值 LCMS m/z 318.1 (M+H).

化合物 425：

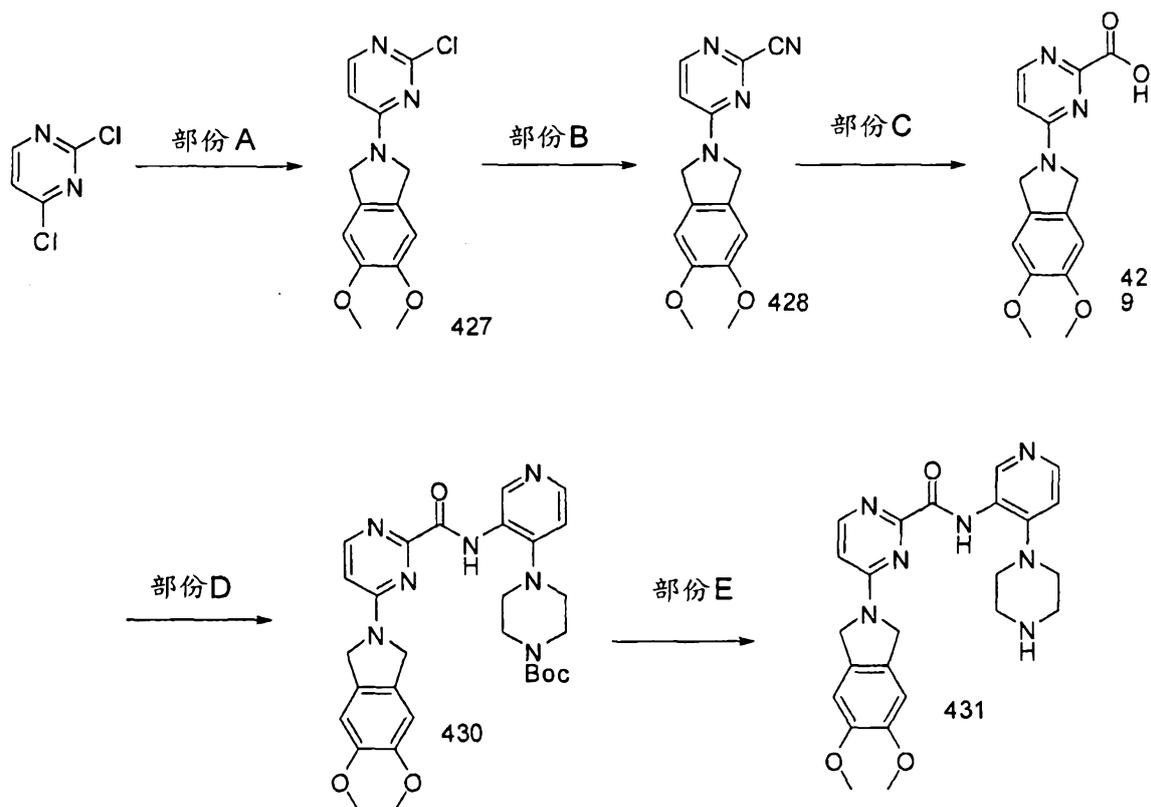
化合物 424 係使用實例 251 中所述之條件，自化合物 424 開始而製成。HPLC-MS t_R = 1.27 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₂₉H₃₅N₇O₆ 之質量計算值 577.3, 發現值 LCMS m/z 578.2 (M+H).

化合物 426：

化合物 426 係使用圖式 22 部份 B 中所述之相同條件，自化合物 425 開始而製成。HPLC-MS t_R = 0.74 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₂₄H₂₇N₇O₄ 之質量計算值 477.2, 發現值 LCMS m/z 478.1 (M+H).

化合物 431 之製備：

圖式 30



化合物 427：

使二氯嘓啶 (298 毫克，2.0 毫莫耳) 與 Et_3N (280 微升，2.0 毫莫耳) 溶於無水 THF (10 毫升) 中。使混合物冷卻至 0°C ，並添加異吡啶啉 (380 毫克，2.1 毫莫耳)。使所形成之混合物溫熱至室溫，並攪拌 3 小時。添加 EtOAc，以稀釋混合物，且將有機物質以水、鹽水洗滌，及以 Na_2SO_4 脫水乾燥。於濃縮後，使殘留物以管柱純化 (矽膠，EtOAc/己烷 = 30:70)，獲得產物 427 (311 毫克)，為淡黃色固體。HPLC-MS $t_{\text{R}} = 1.49$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 之質量計算值 291.1，發現值 LCMS m/z 292.1 (M+H)。

化合物 428：

使化合物 427 (100 毫克，0.34 毫莫耳) 溶於 DMF (5 毫升) 中，

並添加 KCN (100 毫克)。將混合物加熱至高達 150°C，並攪拌過夜。於冷卻至室溫後，添加 EtOAc，以稀釋混合物，且將有機物質以水、鹽水洗滌，及以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。於濃縮後，使殘留物以管柱純化(矽膠，EtOAc/己烷 = 30:70)，獲得產物 428 (69 毫克)，為淡黃色固體。HPLC-MS t_R = 1.56 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₁₅H₁₄N₄O₂ 之質量計算值 282.1，發現值 LCMS m/z 283.1 (M+H)。

化合物 429：

將化合物 428 (28 毫克，0.1 毫莫耳) 與 15% NaOH (2 毫升) 混合，並將混合物加熱至回流，且攪拌 2 小時。於冷卻至室溫後，添加 6N HCl 以調整 pH 至 5~6。以過濾收集固體 (429)，及使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。HPLC-MS t_R = 0.76 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₁₅H₁₅N₃O₄ 之質量計算值 301.1，發現值 LCMS m/z 282.2 (M+H)。

化合物 430：

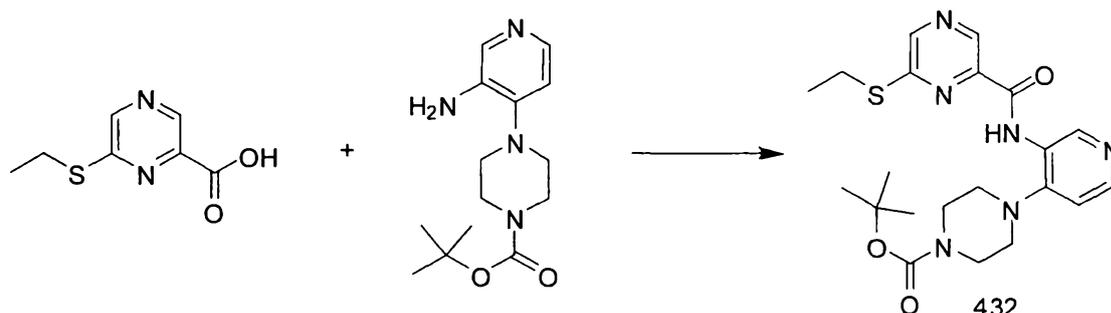
化合物 430 係以關於製造化合物 250 之實例 (圖式 -22) 中所述之相同條件製成。HPLC-MS t_R = 1.22 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₂₉H₃₅N₇O₅ 之質量計算值 561.3，發現值 LCMS m/z 562.2 (M+H)。

化合物 431：

化合物 431 係使用圖式 22 部份 B (化合物 251 之製備) 中所述之相同條件，自化合物 430 開始而製成。HPLC-MS t_R = 0.75 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 C₂₄H₂₇N₇O₃ 之質量計算值 461.2，發現值 LCMS m/z 462.3 (M+H)。

化合物 432 之製備：

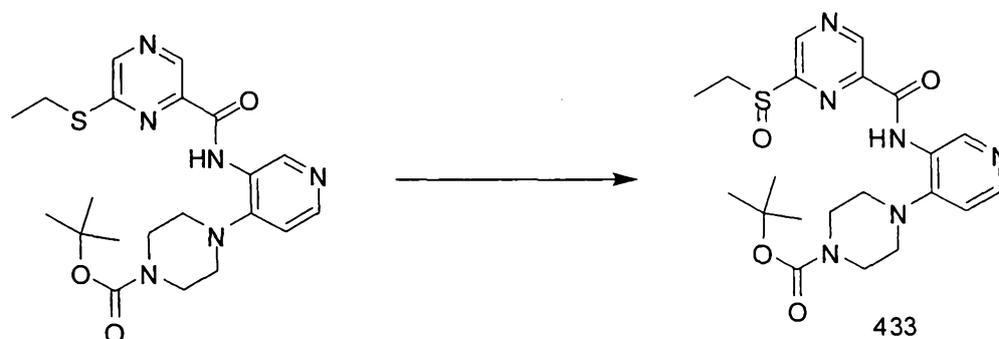
圖式 31



於化合物 6-乙硫基吡啶-2-羧酸(184 毫克，1 毫莫耳)在 DMF (4 毫升)中之溶液內，添加 HATU (1.2 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，然後添加胺，4-(3-胺基-吡啶-4-基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(333.6 毫克，1.2 當量)與二異丙基乙胺(3 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 12 小時。使反應混合物在真空下濃縮，並藉管柱層析純化(SiO₂，己烷/醋酸乙酯)，獲得化合物 432，為固體(310 毫克，70% 產率)。HPLC-MS tR = 1.25 分鐘(UV254 毫微米)；對式 C₂₁H₂₈N₆O₃S 之質量計算值 444.19，發現值 LCMS m/z 445.15 (M+H)。

化合物 433：

圖式 32：

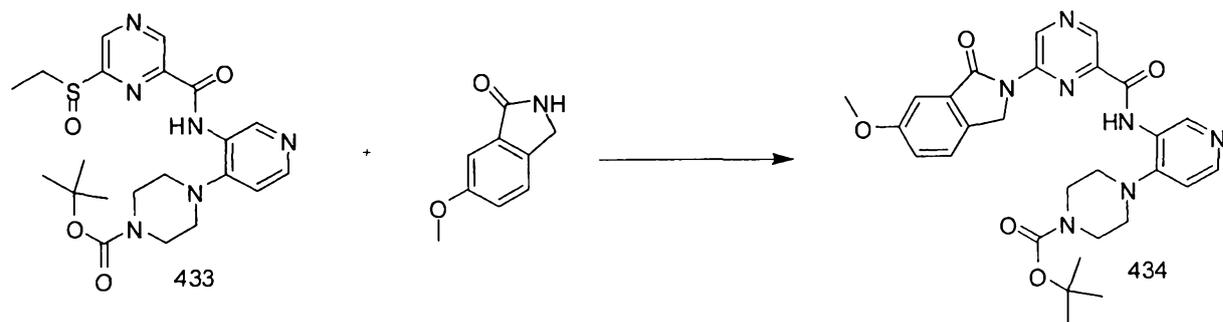


將化合物 432 (93 毫克，0.210 毫莫耳)與 m-CPBA (51 毫克，77%，1.1 毫莫耳)在 DCM (3 毫升)中之混合物，於室溫下攪

拌 30 分鐘，並以 EtOAc (100 毫升) 稀釋。將有機物質以 NaHCO_3 (飽和水溶液，20 毫升 x 2)、鹽水洗滌，且以 Na_2SO_4 脫水乾燥。於濃縮後，將粗產物 433 (90 毫克，93%) 直接使用於下一步驟，無需進一步純化。HPLC-MS $t_R = 0.95$ 分鐘 (UV_{254} 毫微米)；對式 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 之質量計算值 460.19，發現值 LCMS m/z 461.2 (M+H)。

化合物 434：

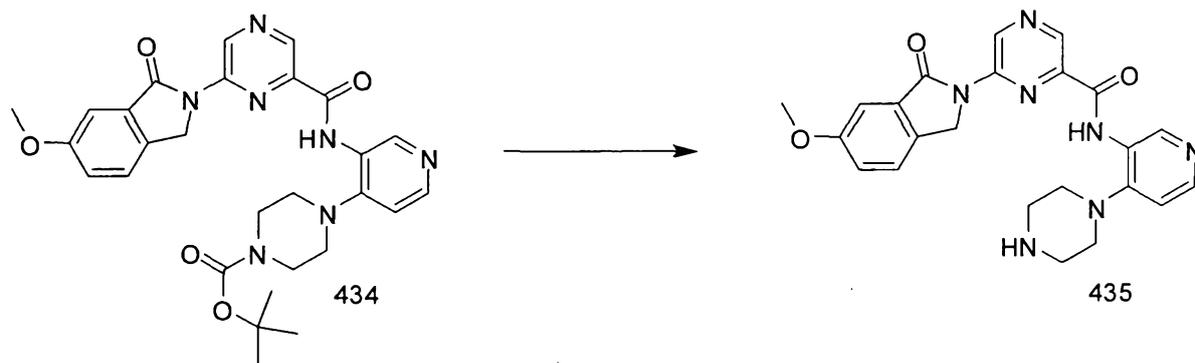
圖式 33



於室溫下，將化合物 6-甲氧基-2,3-二氫-異吲哚-1-酮 (2 當量) 在 DMSO (1 毫升) 中之溶液，以 NaH (於油中之 60% 分散液，2 當量) 處理 15 分鐘。然後在室溫下，將化合物 433 (1 當量) 添加至此溶液中，並將此溶液於室溫下攪拌 16 小時。LCMS 分析顯示反應已完成。以飽和氯化銨 (0.5 毫升) 與乙腈 (0.5 毫升) 使反應混合物淬滅。藉預備-LC 純化，獲得化合物 434。HPLC-MS $t_R = 3.56$ 分鐘 (UV_{254} 毫微米)；對式 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_5$ 之質量計算值 545.24，發現值 LCMS m/z 546.2 (M+H)。

化合物 435：

圖式 34



使得自預備 LC 之化合物 434 於真空下濃縮，並使殘留物溶於二氧陸園 (2 毫升) 中。於此溶液中，添加二氧陸園中之 4N HCl (2 毫升)，並攪拌 1 小時。在反應完成 (LCMS 分析) 後，濃縮，及凍乾，以獲得化合物 435，為固體。HPLC-MS $t_R = 0.9$ 分鐘 (UV₂₅₄ 毫微米)；對式 $C_{23}H_{23}N_7O_3$ 之質量計算值 445.19，發現值 LCMS m/z 446.2 (M+H).

下表 19 中所列示之化合物 436 與 437 係藉由基本上利用關於化合物 432 至 435 所述之實驗細節合成

表 19

化合物 #	結構	MW	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t_R
436		445.19	446.2	0.95

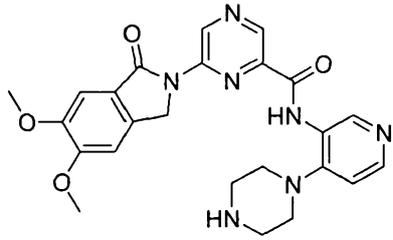
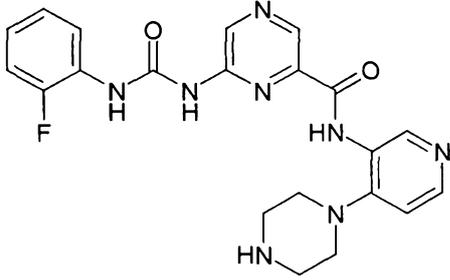
437		475.20	476.2	0.95
-----	---	--------	-------	------

表 20 中所列示之化合物 438 基本上係按照關於化合物 432 至 435 中所述之程序合成

表 -20

化合物 #	結構	MW	LCMS MH ⁺ m/z	HPLC MS t _R
438				

檢測：

CHK1 SPA 檢測

已發展一種活體外檢測，其係利用已在桿狀病毒表現系統中表現之重組 His-CHK1 作為酵素來源，及以 CDC25C 為基礎之生物素化肽作為受質 (生物素-RSGLYRSPSMPENLNRPR)。

物料與試劑：

- 1) CDC25C Ser 216 C-期生物素化肽受質 (25 毫克)，儲存在 -20°C 下，由 Research Genetics 定製合成：生物素-RSGLYRSPSMPENLNRPR 2595.4 MW
- 2) His-CHK1 自設批號 P976，235 微克/毫升，儲存在 -80°C 下。
- 3) D-PBS (未使用 CaCl 與 MgCl)：GIBCO，目錄 #14190-144

- 4) SPA 珠粒：Amersham，目錄#SPQ0032：500 毫克 / 小玻璃瓶
將 10 毫升 D-PBS 添加至 500 毫克 SPA 珠粒中，以製作
50 毫克 / 毫升之工作濃度。儲存在 4°C 下。於水合作
用後，在 2 週內使用。
- 5) 具有經結合 GF/B 濾器之 96-井白色微板：Packard，目錄
#6005177
- 6) 頂部密封-A 96 井黏著劑薄膜：Perkin Elmer，目錄#6005185
- 7) 96-井非結合白色聚苯乙烯板：Corning，目錄#6005177
- 8) MgCl₂：Sigma，目錄#M-8266
- 9) DTT：Promega，目錄#V3155
- 10) ATP，儲存於 4°C 下：Sigma，目錄#A-5394
- 11) $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP，1000-3000 Ci/毫莫耳：Amersham，目錄#AH9968
- 12) NaCl：Fisher 科學，目錄#BP358-212
- 13) H₃PO₄ 85% Fisher，目錄#A242-500
- 14) Tris-HCL pH 8.0：Bio-Whittaker，目錄#16-015V
- 15) 星形孢素，100 微克：CALBIOCHEM，目錄#569397
- 16) Hypure 細胞培養物級水，500 毫升：HyClone，目錄
#SH30529.02

反應混合物：

- 1) 激酶緩衝劑：50 mM Tris pH 8.0；10 mM MgCl₂；1 mM DTT
- 2) His-CHK1，自設批號 P976，MW ~30KDa，儲存在 -80°C 下。
需要 6 nM 以產生 ~5,000 CPM 之正對照組。對 1 塊板
(100 rxn)：將 8 微升 235 微克 / 毫升 (7.83 μM) 儲備液在 2 毫升激
酶緩衝劑中稀釋。其係造成 31 nM 混合物。添加 20 微升 / 井。

這造成最後反應濃度為 6 nM。

3) CDC25C 生物素化肽

將 CDC25C 稀釋至 1 毫克 / 毫升 (385 μM) 儲備液，並儲存在 -20°C 下。對 1 塊板 (100 rxn)：將 10 微升 1 毫克 / 毫升肽儲備液在 2 毫升激酶緩衝劑中稀釋。這獲得 1.925 μM 混合物。添加 20 微升 / 反應物。這造成最後反應濃度為 385 nM。

4) ATP 混料

對 1 塊板 (100 rxn)：將 10 微升 1 mM ATP (冷) 儲備液與 2 微升新的 ^{33}P -ATP (20 μCi) 在 5 毫升激酶緩衝劑中稀釋。這獲得 2 μM ATP (冷) 溶液；添加 50 微升 / 井，以使反應開始。最後體積為 100 微升 / 反應物，故最後反應濃度為 1 μM ATP (冷) 與 0.2 μCi / 反應物。

5) 終止溶液：

對 1 塊板添加：於 10 毫升洗滌緩衝劑 2 (2M NaCl 1% H_3PO_4) 中：1 mL SPA 珠粒漿液 (50 毫克)；添加 100 微升 / 井

6) 洗滌緩衝劑 1:2 M NaCl

7) 洗滌緩衝劑 2:2 M NaCl，1% H_3PO_4

檢測程序：

檢測成份	最後濃度	體積
CHK1	6nM	20微升/反應物
化合物 (10% DMSO)		10微升/反應物
CDC25C	0.385 μM	20微升/反應物
γ ^{33}P -ATP	0.2 μCi /反應物	50微升/反應物
冷ATP	1 μM	

終止溶液		100微升/反應物*
SPA珠粒	0.5毫克/反應物	
		200微升/反應物**

* 檢測之總反應體積。 ** 在反應終止下之最後反應體積(在添加終止溶液後)。

- 1) 將化合物在水/10% DMSO中稀釋至所要之濃度-這將獲得最後DMSO濃度為1%在反應物中。將10微升/反應物分配至適當井。將10微升10% DMSO添加至正(CHK1+CDC25C+ATP)與負(只有CHK1+ATP)對照井中。
- 2) 使酵素在冰上融解--將酵素在激酶緩衝劑中稀釋至適當濃度(參閱反應混合物)，並將20微升分配至各井。
- 3) 使生物素化受質在冰上融解，並在激酶緩衝劑(參閱反應混合物)中稀釋。添加20微升/井，惟負對照井除外。替代地，將20微升激酶緩衝劑添加至此等井中。
- 4) 將ATP(冷)與P33-ATP在激酶緩衝劑(參閱反應混合物)中稀釋。添加50微升/井，以使反應開始。
- 5) 使反應在室溫下進行2小時。
- 6) 藉由添加100微升SPA珠粒/終止溶液(參閱反應混合物)使反應停止，並留下培養15分鐘，然後採集。
- 7) 將空白試驗Packard GF/B濾板放置於真空濾器裝置(Packard板採集器)中，並抽吸200毫升水經過，以潤濕此系統。
- 8) 取出此空白試驗板，並放置在Packard GF/B濾板中。
- 9) 抽吸反應物經過此濾板。

10) 洗滌：每次洗滌200毫升；1X以2M NaCl；1X以2M NaCl/
1% H₃PO₄

11) 使濾板乾燥15分鐘。

12) 將頂部密封-A黏著劑放在濾板頂部上。

13) 在頂部計數器中操作濾板

設定： 數據模式：CPM

放射性核素：手動 SPA：P33

閃爍器：Liq/Plast

能量範圍：低

IC₅₀測定：劑量-回應曲線係自抑制化合物之8點連續稀釋液，從各重複產生之抑制數據作圖。將化合物之濃度對著%激酶活性作圖，該%激酶活性係經由經處理試樣之CPM除以未經處理試樣之CPM計算而得。為產生IC₅₀值，係接著使劑量-回應曲線吻合至標準S狀曲線，並藉由非線性回歸分析衍生IC₅₀值。

CDK2 檢測

桿狀病毒建構：藉由PCR使環素E無性繁殖至pVL 1393 (Pharming, La Jolla, California)中，並添加5個組胺酸殘基於胺基末端，以允許在鎳樹脂上純化。經表現之蛋白質為大約45kDa。藉由PCR使CDK2無性繁殖至pVL 1393，並添加血球凝集素抗原決定部位標記在羧基末端(YDVPDYAS)。經表現之蛋白質為大約34kDa大小。

酵素生產：使會表現環素E與CDK2之重組桿狀病毒共感染至SF9細胞中，在相等感染多重度(MOI=5)下，歷經48小

時。藉由在 1000 RPM 下離心 10 分鐘，採集細胞，然後，使丸粒於冰上，在五倍丸粒體積之溶胞緩衝劑中溶解 30 分鐘，該緩衝劑含有 50mM Tris pH 8.0, 150mM NaCl, 1% NP40, 1mM DTT 及蛋白酶抑制劑 (Roche 診斷劑 GmbH, Mannheim, Germany)。使溶胞產物在 15000 RPM 下旋轉而下，歷經 10 分鐘，並保留上層清液。將 5 毫升鎳珠粒 (對一升 Sf9 細胞) 在溶胞緩衝劑 (Qiagen GmbH, Germany) 中洗滌三次。將咪唑添加至桿狀病毒上層清液中，達最後濃度為 20mM，接著，於 4°C 下以鎳珠粒培養 45 分鐘。蛋白質係以含有 250mM 咪唑之溶胞緩衝劑溶離。使溶離物在含有 50mM Tris pH 8.0, 1mM DTT, 10mM MgCl₂, 100 μM 原鈳酸鈉及 20% 甘油之 2 升激酶緩衝劑中滲析過夜。將酵素以數液份儲存於 -70°C 下。

活體外環素 E/CDK2 激酶檢測

環素 E/CDK2 激酶檢測係在低蛋白質結合之 96-井板 (Corning 公司, Corning, New York) 中進行。使酵素在含有 50 mM Tris pH 8.0, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT 及 0.1 mM 正鈳酸鈉之激酶緩衝劑中，稀釋至最後濃度為 50 微克/毫升。使用於此等反應中之受質為衍生自組織蛋白 H1 (得自 Amersham, UK) 之生物素化肽。使受質在冰上融解，並在激酶緩衝劑中稀釋至 2 μM。將化合物在 10% DMSO 中稀釋至所要之濃度。對各激酶反應物，係將 20 微升 50 微克/毫升酵素溶液 (1 微克酵素) 與 20 微升 2 μM 受質溶液混合，然後與 10 微升經稀釋之化合物於各井中合併，以供測試。藉由添加 50 微升 2 μM ATP 與 0.1 μCi 33P-ATP (得自 Amersham, UK)，使激酶反應開始。使反

應在室溫下操作1小時。藉由添加含有0.1% Triton X-100, 1 mM ATP, 5 mM EDTA 及5毫克/毫升鏈黴胺基酸塗覆之SPA珠粒(得自Amersham, UK)之200微升終止緩衝劑, 歷經15分鐘, 使反應停止。然後, 使用Filtermate通用採集器(Packard/Perkin Elmer 生命科學), 將SPA珠粒捕獲在96-井GF/B濾板(Packard/Perkin Elmer 生命科學)上。經由以2M NaCl洗滌珠粒兩次, 然後以具有1%磷酸之2M NaCl兩次, 脫除非專一性信號。然後, 使用TopCount 96井液體閃爍計數器(得自Packard/Perkin Elmer 生命科學), 度量放射性信號。

IC₅₀測定: 劑量-回應曲線係自抑制化合物之8點連續稀釋液, 從各重複產生之抑制數據作圖。將化合物之濃度對著%激酶活性作圖, 該%激酶活性係經由經處理試樣之CPM除以未經處理試樣之CPM計算而得。為產生IC₅₀值, 係接著使劑量-回應曲線吻合至標準S狀曲線, 並藉由非線性回歸分析衍生IC₅₀值。

MEK1 激酶檢測

全長活性經磷醯基化之MEK1, 係經由與會表現未標記構成上活性Raf-1之桿狀病毒共感染之Hi-Five細胞之桿狀病毒感染, 以6X組胺酸標記之蛋白質(His₆-MEK1)表現。然後, 使數毫克活性His₆-MEK1藉由Ni-NTA親和層析法, 接著為凝膠過濾層析法純化。全長老鼠於催化上不活性之ERK2KR, 其具有在亞功能部位II中之離胺酸經突變成精胺酸, 係作為受質使用。ERK2KR係自IPTG所引致之BL21D3大腸桿菌中之載體pET32aRC, 以生物素化6X組胺酸與硫氧還原蛋白標

記之融合蛋白質表現，並藉由 Ni-NTA 親和層析法，接著為 Mono Q 離子交換層析法純化。激酶反應係重複在每井 33 微升之 96-井板中，於 25°C 下進行 15 分鐘，且包含 20 nM His₆-MEK1, 2 μM ERK2KR, 2 μM ATP, 10 μCi/微升 [γ -³³P]-ATP, 10 mM MgCl₂, 0.01% β-辛基葡萄糖苷, 1 mM DTT, 20 mM HEPES pH 7.5, 3% DMSO 及範圍為 20 μM 降至 0.08 nM 之待測化合物。藉由添加 30 微升 1.5% 正磷酸使激酶反應停止，轉移至 Millipore Multiscreen-PH 板，並培養 5 分鐘，以允許 ERK2KR 結合。非專一性活性係估計自預失活反應，其中在添加酵素之前，每井係添加 30 微升 1.5% 正磷酸。將已停止之板藉真空過濾，以 0.75% 正磷酸洗滌三次，接著以 100% 乙醇洗滌兩次，並風乾。將 50 微升閃爍藥液添加至各井中，並使用 Wallac Microbeta 1450 JET 閃爍計數器偵測已併入 ERK2KR 中之 ³³P。抑制百分比、IC₅₀ 及 Hill 斜率值係使用 ActivityBase 軟體計算。

MEK1 TdF 檢測之一般程序

將 1 μM 蛋白質與微莫耳濃度 (通常為 1-50 μM) 之化合物在 20 微升檢測緩衝液 (25 mM HEPES, pH 7.4, 300 mM NaCl, 1 mM DTT, 2% DMSO, Sypro Orange 5x) 中，於白色 96-井 PCR 板中混合。將板藉由透明片條密封，並放置在熱循環器 (Chromo4, BioRad) 中。於每 0.5°C 增量下，在 25°C 至 95°C 之熔解期間監測螢光強度。將數據輸出至 Excel 試算表中，並接受定製曲線吻合演算法，以導出 TdF K_d 值。全部 TdF K_d 值具有誤差限度為 ~50%，此係由於伴隨著結合之熱函變化之不確定性所致。

活體外極光體 TdF 檢測

極光體 A 檢測

極光體 A 激酶檢測係在低蛋白質結合之 384-井板 (Corning 公司) 中進行。使全部試劑在冰上融解。將待測化合物在 100% DMSO 中稀釋至所要之濃度。各反應物包含 8 nM 酵素 (極光體 A, Upstate 目錄 #14-511)、100 nM Tamra-PKAtide (分子裝置, 5TAMRA-GRTGRRNSICOOH)、25 μ M ATP (Roche)、1 mM DTT (Pierce) 及激酶緩衝劑 (10 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.01% Tween 20)。對於各反應, 將含有 TAMRA-PKAtide、ATP、DTT 及激酶緩衝劑之 14 微升, 與 1 微升經稀釋化合物合併。藉由添加 5 微升經稀釋酵素, 使激酶反應開始。允許反應在室溫下進行 2 小時。藉由添加 60 微升 IMAP 珠粒 (1: 400 珠粒在進行性 (94.7% 緩衝劑 A: 5.3% 緩衝劑 B) 1X 緩衝劑, 24 mM NaCl 中) 使反應停止。於另外 2 小時後, 使用分析器 AD (分子裝置公司) 度量螢光偏極化。

極光體 B 檢測

極光體 A 激酶檢測係在低蛋白質結合 384-井板 (Corning 公司) 中進行。使全部試劑在冰上融解。將化合物在 100% DMSO 中稀釋至所要之濃度。各反應物包含 26 nM 酵素 (極光體 B, Invitrogen 目錄 #pv3970)、100 nM Tamra-PKAtide (分子裝置 5TAMRA-GRTGRRNSICOOH)、50 μ M ATP (Roche)、1 mM DTT (Pierce) 及激酶緩衝劑 (10 mM Tris, 10 mM MgCl₂, 0.01% Tween 20)。對於各反應, 將含有 TAMRA-PKAtide、ATP、DTT 及激酶緩衝劑之 14 微升, 與 1 微升經稀釋化合物合併。藉由添加

5 微升經稀釋酵素，使激酶反應開始。允許反應在室溫下進行 2 小時。藉由添加 60 微升 IMAP 珠粒 (1: 400 珠粒在進行性 (94.7% 緩衝劑 A: 5.3% 緩衝劑 B) 1X 緩衝劑, 24 mM NaCl 中)，使反應停止。於另外 2 小時後，使用分析器 AD (分子裝置公司) 度量螢光偏極化。

IC₅₀ 測定

劑量-回應曲線係自待測化合物之 8 點連續稀釋液，自各重複產生之抑制數據作圖。將化合物之濃度對著激酶活性作圖，該激酶活性係藉由螢光偏極化度計算而得。為產生 IC₅₀ 值，係接著使劑量-回應曲線吻合至標準 S 狀曲線，並藉由非線性回歸分析導出 IC₅₀ 值。

本發明化合物具有 Chk1 IC₅₀ 值範圍為約 1 nM 至約 50 μ M 或較高，Chk2 IC₅₀ 值範圍為約 0.8 μ M 至約 50 μ M 或較高，CDK2 IC₅₀ 值範圍為約 2.3 μ M 至約 50 μ M 或較高，及 Chk1 EC₅₀ 值範圍為約 0.15 μ M 至約 1.5 μ M 或較高。

本發明化合物可用於治療或預防增生疾病，譬如癌症；自身免疫疾病；病毒疾病；真菌疾病；神經病或神經變性病 (例如阿耳滋海默氏病或巴金森氏病)；關節炎；發炎；絕血性損傷；抗增生病症 (例如眼睛視網膜病)；神經元疾病；禿髮；或心血管疾病。可藉由投予至少一種本發明化合物治療之特定疾病與病症，包括但不限於美國專利 6,413,974 中所揭示者，其係併於本文供參考。

本發明化合物具有藥理學性質。於一項具體實施例中，本發明化合物 (意即式 I-VI 化合物) 可為蛋白質激酶之抑制

劑、調節劑或調劑劑。因此，本發明化合物可用於治療或預防與一或多種蛋白質激酶之活性有關聯之疾病與病症。可藉由本發明化合物抑制、調節或調劑之蛋白質激酶之非限制性實例，包括環素依賴性激酶(CDK)，譬如CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6及CDK7、CDK8；極光體激酶，譬如極光體-A、極光體-B及極光體-C；有絲分裂原活化蛋白質激酶(MAPK/ERK)；糖原合成酶激酶3(GSK3 β)；c-Met激酶，譬如c-Met；Pim-1激酶；查核點激酶，譬如Chk1與Chk2；酪胺酸激酶，譬如HER亞族群(包括例如EGFR(HER1)、HER2、HER3及HER4)、胰島素亞族群(包括例如INS-R、IGF-IR、IR及IR-R)、PDGF亞族群(包括例如PDGF- α 與 β 受體、CSFIR、c-kit及FLK-II)、FLK族群(包括例如激酶插入功能部位受體(KDR)、胎兒肝臟激酶-1(FLK-1)、胎兒肝臟激酶-4(FLK-4)及似fms酪胺酸激酶-1(flt-1))；非受體蛋白質酪胺酸激酶，例如LCK、Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、Ack及LIMK；及生長因子受體酪胺酸激酶，譬如VEGF-R2、FGF-R、TEK、AKT激酶等。

本發明化合物可用於抑制會使蛋白質激酶編碼之致癌基因。此種致癌基因之非限制性實例包括C-Met。

本發明化合物可用於治療或預防增生疾病。可根據本發明方法治療或預防之增生疾病之說明例，包括但不限於癌症、動脈粥瘤硬化、關節炎、牛皮癬、自發性肺纖維變性、硬皮病及肝硬化。

由於CDK一般性地在調節細胞增生上之重要角色，故抑

制劑可充作可逆細胞抑制劑，其可用於治療特徵為異常細胞增生之任何疾病過程，例如良性前列腺增生、家族性腺瘤病息肉病、神經纖維瘤生成、動脈粥瘤硬化、肺纖維變性、關節炎、牛皮癬、絲球體性腎炎、於血管造形術後之再狹窄或血管手術、肥大傷疤形成、炎性腸疾病、移植排斥、內毒素休克及真菌感染。

本發明化合物亦可用於治療阿耳滋海默氏疾病，如由 CDK5 係涉及 τ 蛋白質磷醯化作用之最近發現所指出 (*J. Biochem.*, (1995) 117, 741-749)。

本發明化合物可引致或抑制細胞凋零。細胞凋零回應係在多種人類疾病中迷行。本發明化合物，作為細胞凋零之調制劑，將可用於治療癌症(包括但不限於上文所提及之類型)、病毒感染(包括但不限於疱疹病毒、痘病毒、愛氏頓-巴爾 (Epstein-Barr) 病毒、Sindbis 病毒及腺病毒)、預防 HIV 感染之個人中之 AIDS 發展、自身免疫疾病(包括但不限於系統性狼瘡、紅斑、自身免疫所媒介之絲球體性腎炎、風濕性關節炎、牛皮癬、炎性腸疾病及自身免疫糖尿病)、神經變性病(包括但不限於阿耳滋海默氏疾病、AIDS 相關之癡呆症、巴金森氏病、肌萎縮性側索硬化、色素性視網膜炎、脊柱肌肉萎縮及小腦退化)、脊髓發育不良徵候簇、再生障礙性貧血、與心肌梗塞形成有關聯之絕血性損傷、中風與再灌注損傷、節律不齊、動脈粥瘤硬化、毒素引致或酒精相關之肝病、血液學疾病(包括但不限於慢性貧血與再生障礙性貧血)、肌骨系統之變性疾病(包括但不限於骨質疏鬆

症與關節炎)、阿斯匹靈敏感性鼻竇炎、膽囊纖維變性、多發性硬化、腎臟疾病及癌症疼痛。

本發明化合物，作為CDK之抑制劑，可調制細胞RNA與DNA合成之程度。因此，此等藥劑可用於治療病毒感染(包括但不限於HIV、人類乳頭狀瘤病毒、疱疹病毒、痘病毒、愛氏頓-巴爾(Epstein-Barr)病毒、Sindbis病毒及腺病毒)。

本發明化合物亦可充作其他蛋白質激酶之抑制劑，例如蛋白質激酶C、her2、raf1、MEK1、MAP激酶、EGF受體、PDGF受體、IGF受體、PI3激酶、weel激酶、Src、Abl，且因此有效治療與其他蛋白質激酶有關聯之疾病。

因此，本發明之一方面為一種在病患中治療疾病或病症之方法，其中此疾病或病症係與一或多種蛋白質激酶有關聯，該方法包括對該病患投予治療上有效量之至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物。

在一項特殊具體實施例中，本發明化合物可用於治療或預防多種癌症及其轉移，包括(但不限於)下列：癌瘤，包括膀胱、乳房、結腸、腎臟、肝臟、肺臟(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌)、頭部與頸部、食道、膽囊、卵巢、胰臟、胃、子宮頸、甲狀腺、前列腺及皮膚(包括鱗狀細胞癌)之癌瘤；淋巴樣血統之造血腫瘤，包括白血病、急性淋巴球白血病、慢性淋巴球白血病、急性淋巴胚細胞白血病、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、Hodgkins淋巴瘤、非Hodgkins淋巴瘤、有毛細胞淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、骨髓細胞瘤及

Burkett 氏淋巴瘤；髓樣血統之造血腫瘤，包括急性與慢性骨髓性白血病、脊髓發育不良徵候簇及前骨髓細胞白血病；間葉來源之腫瘤，包括纖維肉瘤與橫紋肌肉瘤；中樞與末梢神經系統之腫瘤，包括腦部腫瘤，譬如星細胞瘤、神經胚細胞瘤、神經膠質瘤(譬如多形神經膠質母細胞瘤)或神經鞘瘤；及其他腫瘤，包括黑色素瘤、精細胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、異皮著色、角質棘皮瘤、甲狀腺濾胞癌及卡波西氏肉瘤。本發明化合物可用於治療原發性及/或轉移性癌症。

本發明化合物亦可用於癌症之化學預防。化學預防係被定義為無論是經由阻斷起始致突變事件，或經由阻斷已經遭受侵入之前惡性細胞之進展，而抑制侵入性癌症之發展，或抑制腫瘤復發。

本發明化合物亦可用於抑制腫瘤血管生成與轉移。

本發明化合物亦可併用(一起或相繼地以任何順序投藥)一或多種個別抗癌治療法，譬如放射療法，及/或至少一種不同於本發明化合物之抗癌劑。本發明化合物可存在於相同劑量單位中作為抗癌劑，或於個別劑量單位中。

本發明之另一方面為治療一或多種與環素依賴性激酶有關聯疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予一數量之第一種化合物，其係為式 I-VI 之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物；與一數量之至少一種第二種化合物，第二種化合物為不同於本發明化合物之抗癌劑，其中第一種化合物與第二種化合物之量會造成治

療效果。

適合與本發明化合物合併使用之其他抗癌劑(亦稱為抗贅瘤劑)之非限制性實例,包括細胞抑制劑、細胞毒劑(例如但不限於DNA交互作用劑(譬如順氣胺鉑或多克索紅菌素));紅豆杉烷類(例如紅豆杉帖里(taxotere)、紅豆杉醇);拓樸異構酶II抑制劑(譬如衣托糖苳(etoposide)或天尼苳(teniposide));拓樸異構酶I抑制劑(譬如伊利諾提肯(irinotecan)(或CPT-11)、埃普托史塔(camptostar)或拓波提肯(topotecan));微管蛋白交互作用劑(譬如培克里他索(paclitaxel)、多謝他索(docetaxel)或艾波希酮(epothilone));激素劑(譬如他摩西吩(tamoxifen));胸苳化物合成酶抑制劑(譬如5-氟尿嘧啶);抗新陳代謝劑(譬如胺甲喋呤);烷基化劑(譬如天莫洛醯胺(temozolomide)(TEMODARTM,得自Schering-Plough公司,Kenilworth, New Jersey)、環磷醯胺);法呢基蛋白質轉移酶抑制劑(譬如SARASARTM(4-[2-[4-[(11R)-3,10-二溴基-8-氯-6,11-二氫-5H-苯并[5,6]環庚[1,2-b]吡啶-11-基]-1-六氫吡啶基]-2-酮基乙基]-1-六氫吡啶羧醯胺,或SCH 66336,得自Schering-Plough公司,Kenilworth, New Jersey)、替皮法尼伯(tipifarnib)(Zarnestra[®]或R115777,得自Janssen醫藥)、L778123(法呢基蛋白質轉移酶抑制劑,得自Merck公司,Whitehouse Station, New Jersey)、BMS 214662(法呢基蛋白質轉移酶抑制劑,得自Bristol-Myers Squibb醫藥,Princeton, New Jersey);訊息轉導抑制劑(譬如愛瑞沙(Iressa)(得自Astra Zeneca醫藥,England)、塔西發(Tarceva)(EGFR激酶抑制劑)、EGFR之抗體(例如C225)、GLEEVECTM(C-abl激酶抑制劑,得

自 Novartis 醫藥, East Hanover, New Jersey); 干擾素, 例如 intron (得自 Schering-Plough 公司)、PEG-Intron (得自 Schering-Plough 公司); 激素療法組合; 芳香酶組合; ara-C、亞德里亞黴素、環磷醯胺及真西塔賓 (gemcitabine)。

其他可使用之其他抗癌劑包括但不限於尿嘧啶芥、氣甲川、依發斯醯胺 (Ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)、雙溴丙基六氫吡啶、三乙烯三聚氰胺、ara-C、亞德里亞黴素、環磷醯胺、可洛法拉賓 (Clofarabine)(Clolar[®], 得自 Genzyme 腫瘤學, Cambridgem Massachusetts)、克拉利賓 (cladribine)(Leustat[®], 得自 Janssen-Cilag 公司)、阿菲迪可隆 (aphidicolon)、利圖散 (rituxan)(得自 Genentech/Biogen Idec)、山尼汀尼伯 (sunitinib)(Sutent[®], 得自 Pfizer)、達沙汀尼伯 (dasatinib)(或 BMS-354825, 得自 Bristol-Myers Squibb)、帖札西塔賓 (tezacitabine)(得自 Aventis Pharma)、Sml1、弗達拉賓 (fludarabine)(得自 Trigan 腫瘤學聯合會)、戊托制菌素 (pentostatin)(得自 BC 癌症機構)、三阿平 (triapine)(得自 Vion 醫藥)、迪多克斯 (didox)(得自 Bioseeker 集團)、三米多斯 (trimidox)(得自 ALS 治療發展基金會)、阿米多斯 (amidox)、3-AP (3-胺基吡啶-2-羧醛縮胺基硫脲)、MDL-101,731 ((E)-2'-脫氧-2'-(氟基亞甲基)胞嘧啶核苷)及真西塔賓 (gemcitabine)。

其他可使用之其他抗癌劑, 包括但不限於三乙烯硫代磷胺、白血福恩 (Busulfan)、亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲、鏈黴亞硝基素、氮烯咪胺、5-氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-巰基鳥嘌呤、弗達拉賓 (Fludarabine) 磷酸鹽、草酸鉑、

甲醯四氫葉酸、草酸鉑 (ELOXATINTM，得自 Sanofi-Synthelabo 醫藥，France)、戊托制菌素 (Pentostatine)、長春花鹼、長春新鹼、長春花素、博來黴素、達克汀黴素、道諾紅菌素、多克索紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素、光神黴素、脫氧共間型黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、天尼苳 (Teniposide) 17 α -炔雌二醇、二乙基己烯雌酚、睪酮、潑尼松、氟羥甲睪酮、卓莫史坦酮 (Dromostanolone) 丙酸鹽、睪丸內脂、甲地孕酮醋酸鹽、甲基氫化潑尼松、甲基睪酮、氫化潑尼松、氟羥脫氫皮質甾醇、三對甲氧苯氯乙烯、羥孕甾酮、胺基導眠能 (Aminoglutethimide)、雌氫芥 (Estramustine)、甲孕酮醋酸酯、留普內酯 (Leuprolide)、弗如醯胺 (Flutamide)、托里米吩 (Toremifene)、郭捨瑞林 (Goserelin)、順氣胺鉑、碳氣胺鉑、草酸鉑、阿洛胺鉑 (Aroplatin)、羥基脲、阿姆薩素 (Amsacrine)、甲基苳胼、米托坦 (Mitotane)、絲裂黃酮 (Mitoxantrone)、左旋四咪唑、那威併 (Navelbene)、安那史唑 (Anastrozole)、列措唑 (Letrozole)、卡配西塔賓 (Capecitabine)、瑞羅沙吩 (Reloxafine)、卓羅沙吩 (Droloxafine)、六甲三聚氰胺、阿威斯汀 (Avastin)、賀西伯亭 (Herceptin)、貝克薩 (Bexxar)、維爾卡得 (Velcade)、吉維林 (Zevalin)、三仙諾 (Trisenox)、愛西若達 (Xeloda)、威諾賓 (Vinorelbine)、波非莫 (Porfimer)、鄂比圖斯 (Erbix)、微脂粒、噻替哌 (Thiotepa)、阿催塔胺 (Altretamine)、苯丙胺酸氫芥、搓史圖諸馬伯 (Trastuzumab)、列若唑 (Lerzole)、弗爾威斯傳 (Fulvestrant)、約克美斯烷 (Exemestane)、弗爾威斯傳 (Fulvestrant)、愛弗醯胺 (Ifosfomide)、利圖西馬伯 (Rituximab)、C225 及肯巴斯

(Campath)。

若被調配成固定劑量，則此種組合產物係採用本發明化合物在本文所述之劑量範圍內，及另一種醫藥活性劑或治療藥物在其劑量範圍內。例如，已發現CDC2抑制劑歐洛姆新(olomucine)會在引致細胞凋零上，與已知細胞毒劑增效地發生作用(*J. Cell Sci.*, (1995) **108**, 2897)。當組合配方不適當時，本發明化合物亦可與已知抗癌或細胞毒劑相繼投藥。本發明並不限於投藥之順序；本發明化合物可無論是在已知抗癌或細胞毒劑投藥之前或之後投藥。例如，環素依賴性激酶抑制劑，黃酮吡啶醇，其細胞毒活性係受到與抗癌劑一起投藥之順序所影響。*癌症研究(Cancer Research)* (1997) **57**, 3375。此種技術係在熟諳此藝者以及負責醫師之技術範圍內。

因此，於一方面，本發明係包括在病患中治療癌症之方法，其包括對該病患投予一數量之至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物，及一或多種其他抗癌治療形態，其中本發明化合物之量/其他治療形態會造成所要之治療效果。於一項具體實施例中，該至少一種本發明化合物與該一或多種其他治療形態係增效地發生作用。於一項具體實施例中，該至少一種本發明化合物與該一或多種其他治療形態係加成地發生作用。

於一項具體實施例中，另一種治療形態為手術。

於另一項具體實施例中，另一種治療形態為放射療法。

於另一項具體實施例中，另一種治療形態為生物製劑療法，譬如激素療法或抗癌疫苗療法。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種在有需要之病患中抑制一或多種查核點激酶之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。

本發明之另一方面為一種在有需要之病患中治療或減緩與一或多種查核點激酶有關聯疾病進展之方法，其包括投予治療上有效量之至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。

本發明之又再另一方面為一種治療與查核點激酶有關聯之一或多種疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物；及至少一種其他抗癌劑，其中該至少一種本發明化合物與該至少一種抗癌劑之量會造成治療效果。

本發明之另一方面為一種在有需要之病患中治療或減緩與一或多種查核點激酶有關聯疾病進展之方法，其包括投予治療上有效量之醫藥組合物，該組合物包含併用至少一種藥學上可接受之載劑與至少一種本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。

於上述方法中，欲被抑制之查核點激酶可為 Chk1 及 / 或 Chk2。

本發明之另一方面為一種在有需要之病患中抑制一或多

種酪胺酸激酶之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。

本發明之又再另一方面為一種在有需要之病患中治療或減緩與一或多種酪胺酸激酶有關聯疾病進展之方法，其包括投予治療上有效量之至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。

本發明之另一方面為一種治療與酪胺酸激酶有關聯之一或多種疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物；及至少一種其他抗癌劑，其中該至少一種本發明化合物與該至少一種抗癌劑之量會造成治療效果。

本發明之另一方面為一種在有需要之病患中治療或減緩與一或多種酪胺酸激酶有關聯疾病進展之方法，其包括投予治療上有效量之醫藥組合物，該組合物包含併用至少一種藥學上可接受之載劑與至少一種本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。

於上述方法中，酪胺酸激酶可為 VEGFR (VEGF-R2)、EGFR、HER2、SRC、JAK 及 / 或 TEK。

本發明之另一方面為一種在有需要之病患中抑制一或多種 Pim-1 激酶之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。

本發明之又再另一方面為一種在有需要之病患中治療或減緩與一種或多種Pim-1激酶有關聯疾病進展之方法，其包括投予治療上有效量之至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。

本發明之另一方面為一種治療與Pim-1激酶有關聯之一或多種疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物；及至少一種其他抗癌劑，其中該至少一種本發明化合物與該至少一種抗癌劑之量會造成治療效果。

本發明之另一方面為一種在有需要之病患中治療或減緩與一或多種Pim-1激酶有關聯疾病進展之方法，其包括投予治療上有效量之醫藥組合物，該組合物包含併用至少一種藥學上可接受之載劑與至少一種本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。

本發明之另一方面為一種治療與極光體激酶有關聯之一或多種疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予至少一種本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物；及至少一種其他抗癌劑，其中該至少一種本發明化合物與該至少一種抗癌劑之量會造成治療效果。

本發明之另一方面為一種在有需要之病患中治療或減緩與一或多種極光體激酶有關聯疾病進展之方法，其包括投予治療上有效量之醫藥組合物，該組合物包含併用至少一

種藥學上可接受之載劑與至少一種本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。

本發明化合物之藥理學性質可藉由多種藥理學檢測確認。後文描述之舉例藥理學檢測已經以根據本發明之化合物及其鹽、溶劑合物、酯或前體藥物進行。

本發明亦針對醫藥組合物，其包含至少一種本發明化合物，或該化合物之藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，及至少一種藥學上可接受之載劑。

對於從本發明所述之化合物製備醫藥組合物而言，惰性藥學上可接受之載劑可為無論是固體或液體。固體形式製劑包括粉末、片劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉末與片劑可包含約5至約95百分比之活性成份。適當固體載劑為此項技藝中已知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。片劑、粉末、扁囊劑及膠囊可作為適於口服投藥之固體劑型使用。藥學上可接受載劑之實例及各種組合物之製法，可參閱A. Gennaro (編著), *Remington 氏醫藥科學*, 第18版(1990), Mack 出版公司, Easton, Pennsylvania。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳化液。以下述作為實例，可指出水或水-丙二醇溶液用於非經腸注射，或添加增甜劑與遮光劑，用於口服溶液、懸浮液及乳化液。液體形式製劑亦可包括供鼻內投藥之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製劑可包括溶液及呈粉末形式之固體，其可併用藥學上可接受之載劑，譬如惰性壓縮氣體，例如氮。

亦包括固體形式製劑，其係意欲在使用之前不久，被轉化成液體形式製劑，無論是供口服或非經腸投藥。此種液體形式包括溶液、懸浮液及乳化液。

本發明化合物亦可以經皮方式傳輸。經皮組合物可採取乳膏、洗劑、氣溶膠及/或乳化液之形式，並可被包含在基質或儲器型之經皮貼藥中，如同此項技藝中習用於此項目的之方式。

本發明化合物亦可以皮下方式傳輸。

化合物較佳係以經口方式或靜脈內方式，或以鞘內方式或其一些適當組合投藥。

此醫藥製劑較佳係呈單位劑型。在此種形式中，製劑係被再分成適當大小之單位劑量，含有適當量之活性成份，例如達成所要目的之有效量。

活性化合物在單位劑量製劑中之量可以改變或調整，從約0.001毫克至約500毫克。於一項具體實施例中，活性化合物在單位劑量製劑中之量為約0.01毫克至約250毫克。於另一項具體實施例中，活性化合物在單位劑量製劑中之量為約0.1毫克至約100毫克。於另一項具體實施例中，活性化合物在單位劑量製劑中之量為約1.0毫克至約100毫克。於另一項具體實施例中，活性化合物在單位劑量製劑中之量為約1.0毫克至約50毫克。於又另一項具體實施例中，活性化合物在單位劑量製劑中之量為約1.0毫克至約25毫克。

所採用之實際劑量可依病患之需要量及被治療症狀之嚴重性而改變。測定對於特定狀況之適當劑量服法，係在此

項技藝之技術範圍內。為方便起見，可將總日服劑量區分，並在一天期間內分次投予，按需要而定。

本發明化合物及/或其藥學上可接受鹽之投藥量與頻率係根據負責臨床師之判斷作調整，考慮到一些因素，譬如病患之年齡、症狀及大小以及被治療病徵之嚴重性。對口服投藥之典型建議每日劑量服法，可涵蓋範圍從約0.01毫克/天至約2000毫克/天之本發明化合物。於一項具體實施例中，供口服投藥之每日劑量服法為約1毫克/天至1000毫克/天。於另一項具體實施例中，供口服投藥之每日劑量服法為約1毫克/天至500毫克/天。於另一項具體實施例中，供口服投藥之每日劑量服法為約100毫克/天至500毫克/天。於另一項具體實施例中，供口服投藥之每日劑量服法為約1毫克/天至250毫克/天。於另一項具體實施例中，供口服投藥之每日劑量服法為約100毫克/天至250毫克/天。於又另一項具體實施例中，供口服投藥之每日劑量服法為約1毫克/天至100毫克/天。於又再另一項具體實施例中，供口服投藥之每日劑量服法為約50毫克/天至100毫克/天。於進一步具體實施例中，供口服投藥之每日劑量服法為約1毫克/天至50毫克/天。於另一項具體實施例中，供口服投藥之每日劑量服法為約25毫克/天至50毫克/天。於進一步具體實施例中，供口服投藥之每日劑量服法為約1毫克/天至25毫克/天。日服劑量可以單一劑量投予，或可被區分成二至四份分離劑量。

於一方面，本發明係提供一種套件，其包含治療上有效

量之至少一種本發明化合物，或該化合物之藥學上可接受鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，及藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

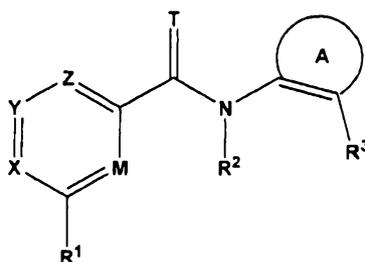
於另一方面，本發明係提供一種套件，其包含一數量之至少一種本發明化合物，或該化合物之藥學上可接受鹽、溶劑合物、酯或前體藥物，及一數量之上文列示之至少一種抗癌療法及/或其他抗癌劑，其中該兩種或多種成份之量會造成所要之治療效果。

本發明並不受限於藉由實例中所揭示特殊具體實施例之範圍，該實例係意欲作為本發明少數方面之說明，且於功能上相當之任何具體實施例係在本發明之範圍內。事實上，除了本文中所示與所述者以外，本發明之各種修正，將為熟諳有關聯技藝者所明瞭，且係意欲落在隨文所附請求項之範圍內。

已引用許多參考資料，其全部揭示內容已以其全文併於本文。

五、中文發明摘要：

本發明係關於新穎式I雜環族醯胺化合物：

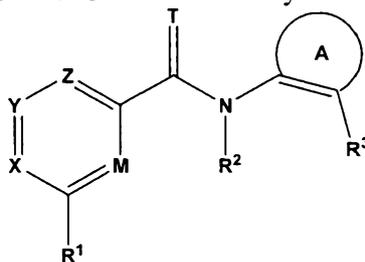


式I

如本文中所揭示，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、前體藥物或立體異構物。亦揭示包含該化合物之組合物，及使用該化合物以治療或預防增生疾病、抗增生病症、發炎、關節炎、神經病或神經變性疾病、心血管疾病、禿髮、神經元疾病、絕血性損傷、病毒疾病或真菌疾病之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to novel heterocyclic amide compounds of Formula I:

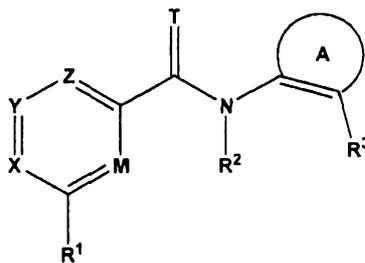


Formula I

as disclosed herein or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, prodrug or stereoisomer thereof. Also disclosed are compositions comprising said compounds, and methods for using said compounds for treating or preventing a proliferative disease, an anti-proliferative disorder, inflammation, arthritis, a neurological or neurodegenerative disease, a cardiovascular disease, alopecia, a neuronal disease, an ischemic injury, a viral disease or a fungal disease.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



式I

或其藥學上可接受之鹽或酯；其中：

環A係選自包括芳基與雜芳基，其中當各該芳基與雜芳基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成五-至六-員芳基、雜環基、雜環烯基或雜芳基環；

M為N或N-氧化物；

X、Y及Z係獨立選自包括N、N-氧化物及C(R)，其附帶條件是，不超過只有一個X、Y及Z可為N或N-氧化物；

T為O、S或-NR⁴；

各R係獨立選自包括H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、雜環烯基、芳基、雜芳基、-NR⁴R⁵、羥基、烷氧基、-SR⁴、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-C(=O)OR⁴、-C(=O)NR⁴R⁵、-C(=O)NR⁴S(=O)₂R⁴、-C(=O)NR⁴S(=O)₂R⁴、-C(=O)NR⁴S(=O)₂NR⁴R⁵、-C(=O)NR⁴S(=O)₂NR⁴R⁵、-C(=O)NR⁴-S(=O)₂NR⁴R⁵、-S(=O)₂R⁴R⁵、-S(=O)R⁴R⁵、-S(=O)₂NR⁴R⁵、-S(=O)₂OR⁴、-NR⁴C(=O)NR⁴R⁵、-NR⁴C(=O)R⁴、-NR⁴C(=O)OR⁴、-NR⁴S(=O)₂NR⁴R⁵、-NR⁴S(=O)₂NR⁴R⁵C(=O)NR⁴R⁵、-NR⁴OR⁴及-NR⁴NR⁴R⁵；

R^1 係選自包括 $-C(=O)N(R^4)$ 芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環烯基、 $-N(R^4)C(=O)$ 芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環烯基、 $-N(R^4)C(=O)N(R^4)$ 芳基、芳基、雜環基、雜環烯基及雜芳基，其中各 R^1 雜環基、雜環烯基及雜芳基含有至少一個氮環原子，且其中當各 R^1 雜環基、雜環烯基、芳基、雜芳基，及 $-C(=O)N(R^4)$ 芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環烯基、 $-N(R^4)C(=O)$ 芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環基及 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環烯基之 "雜環基"、"雜環烯基"、"芳基" 及 "雜芳基" 部份具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成五-至六-員環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基或雜芳基環；

R^2 為 H 或烷基；

R^3 係選自包括雜環基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-S(=O)_2R^4$ 及 $-NR^4R^5$ ；

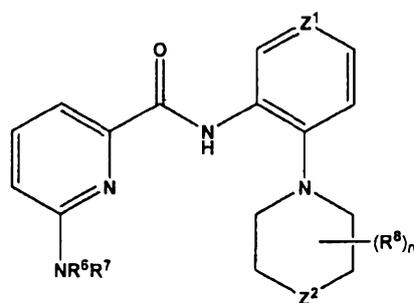
各 R^4 與 R^5 係獨立選自包括 H、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、雜環烯基、芳基及雜芳基；

其附帶條件是，當 R^1 為嗎福啉基時，R 不為視情況經取代之烷氧基或視情況經取代之 $-N(\text{烷基})_2$ 。

2. 如請求項 1 之化合物，其中該環 A，除了如所示之取代基 $-NR^2C(=T)$ - (包含 M、X、Y 及 Z 之環) 與 R^3 可視情況伴隨著該五-至六-員芳基、雜環基、雜環烯基或雜芳基環以外，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵基、

氰基、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、 $-NR^4R^5$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、芳基、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-OC(=O)R^4$ 及 $-NR^4C(=O)R^4$ 。

3. 如請求項1之化合物，其中各 R^1 芳基、雜環基、雜環烯基及雜芳基，及 $-C(=O)N(R^4)$ 芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜芳基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環基、 $-C(=O)N(R^4)$ 雜環烯基、 $-N(R^4)C(=O)$ 芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜芳基、 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環基及 $-N(R^4)C(=O)$ 雜環烯基之"雜環基"、"雜環烯基"、"芳基"及"雜芳基"部份，視情況伴隨著該五-至六-員環烷基、環烯基、芳基、雜環基、雜環烯基或雜芳基環，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵基、羥基、烷氧基、芳氧基、烷基、 $-NR^4R^5$ 、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、芳基、雜芳基、 $-C(=O)R^4$ 、 $-C(=O)OR^4$ 、 $-C(=O)NR^4R^5$ 、 $-OC(=O)R^4$ 、 $-NR^4C(=O)R^4$ 、 $-O$ -烷基、 $-O$ -烷基、 $-O$ -烷基- $-O$ -烷基、 $-O$ -烷基-雜環基、 $-S-R^4$ 、雜環基及 $-S(=O)_2-R^4$ 。
4. 如請求項1之化合物，其中X、Y及Z為C(R)。
5. 如請求項1之化合物，其中T為O。
6. 如請求項1之化合物，其中環A為雜芳基。
7. 如請求項4之化合物，其中環A為吡啶基。
8. 如請求項1之化合物，其中R為H。
9. 如請求項1之化合物，其中 R^2 為H。
10. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為雜環基。
11. 如請求項1之化合物，其中式I化合物係以式II表示



式II

或其藥學上可接受之鹽或酯，其中：

Z^1 為 CH 或 N；

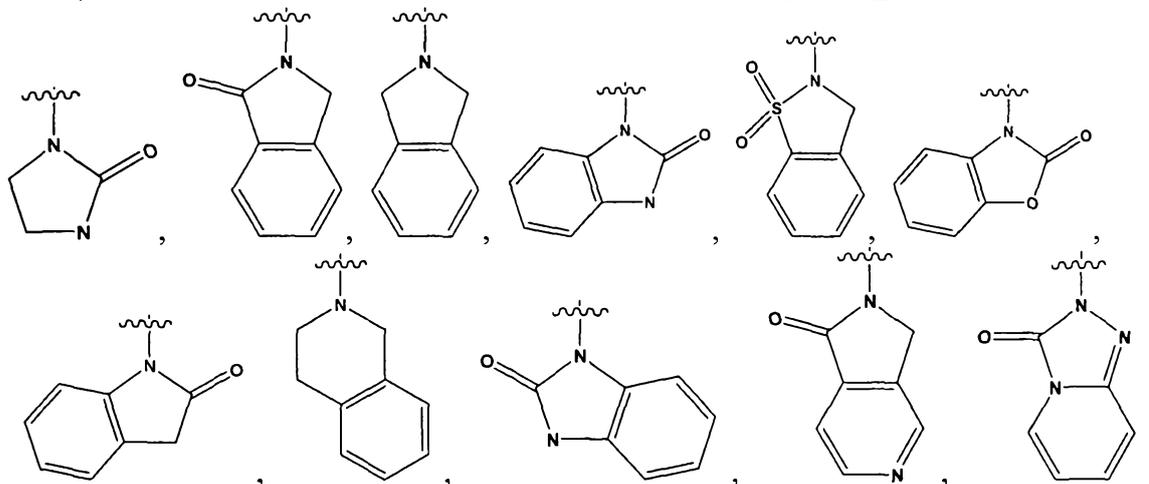
Z^2 為 CH_2 或 NH；

R^6 與 R^7 係獨立選自包括 H、雜芳基、 $-C(=O)$ 芳基及 $-C(=O)$ 雜芳基，及或 R^6 與 R^7 和彼等所顯示經連接之氮原子一起為雜環基，其中當該雜環基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基和彼等所連接之碳原子一起形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^8 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)及 $-N$ (烷基) $_2$ ；且 n 為 0、1 或 2。

12. 如請求項 11 之化合物，其中該 $-NR^6R^7$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷氧基、 $-O$ -烷基- O -烷基、 $-O$ -烷基- O -烷基- O -烷基、 $-O$ -烷基-雜環基、 $-S$ -烷基、雜環基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ 烷基、 $-S(=O)_2$ -雜環基、鹵基及烷基。
13. 如請求項 11 之化合物，其中 Z^1 為 N。
14. 如請求項 11 之化合物，其中 Z^1 為 CH。
15. 如請求項 11 之化合物，其中 Z^2 為 CH_2 。

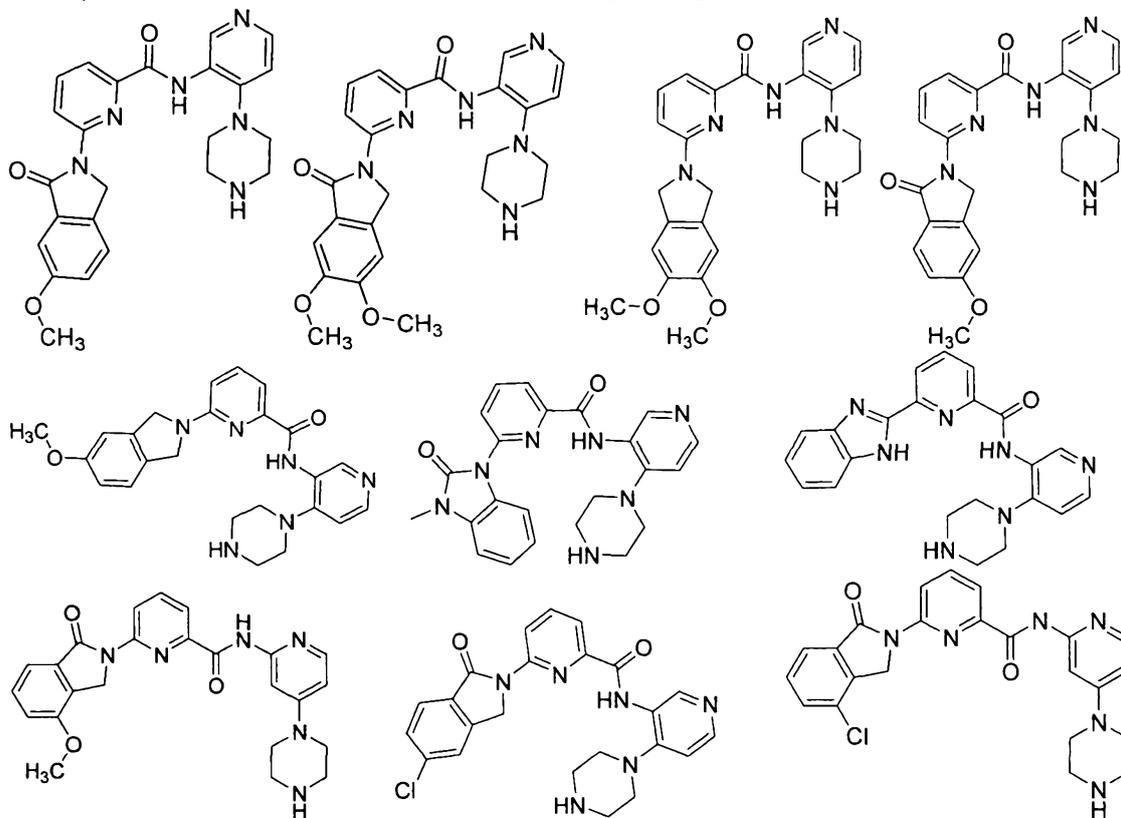
16. 如請求項 11 之化合物，其中 Z^2 為 NH。
17. 如請求項 11 之化合物，其中 Z^1 為 N，且 Z^2 為 NH。
18. 如請求項 11 之化合物，其中 Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH_2 。
19. 如請求項 11 之化合物，其中 Z^1 為 CH，且 Z^2 為 CH_2 。
20. 如請求項 17 之化合物，其中 n 為 0。
21. 如請求項 18 之化合物，其中 n 為 1。
22. 如請求項 19 之化合物，其中 n 為 1。
23. 如請求項 21 或 22 之化合物，其中 R^8 為 $-\text{NH}_2$ 。
24. 如請求項 11 之化合物，其中 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 為 $-\text{NHC}(=\text{O})$ 芳基。
25. 如請求項 24 之化合物，其中該 $-\text{NHC}(=\text{O})$ 芳基之 "芳基" 係視情況被 1 或多個選自包括烷基、烷氧基、鹵烷氧基、鹵烷基及鹵基之取代基取代。
26. 如請求項 11 之化合物，其中該 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係為視情況稠合至無論是苯或吡啶環之雜環基。
27. 如請求項 11 之化合物，其中 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 為 $-\text{NH}(2\text{-吡啶基})$ 。
28. 如請求項 11 之化合物，其中 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 係選自包括：

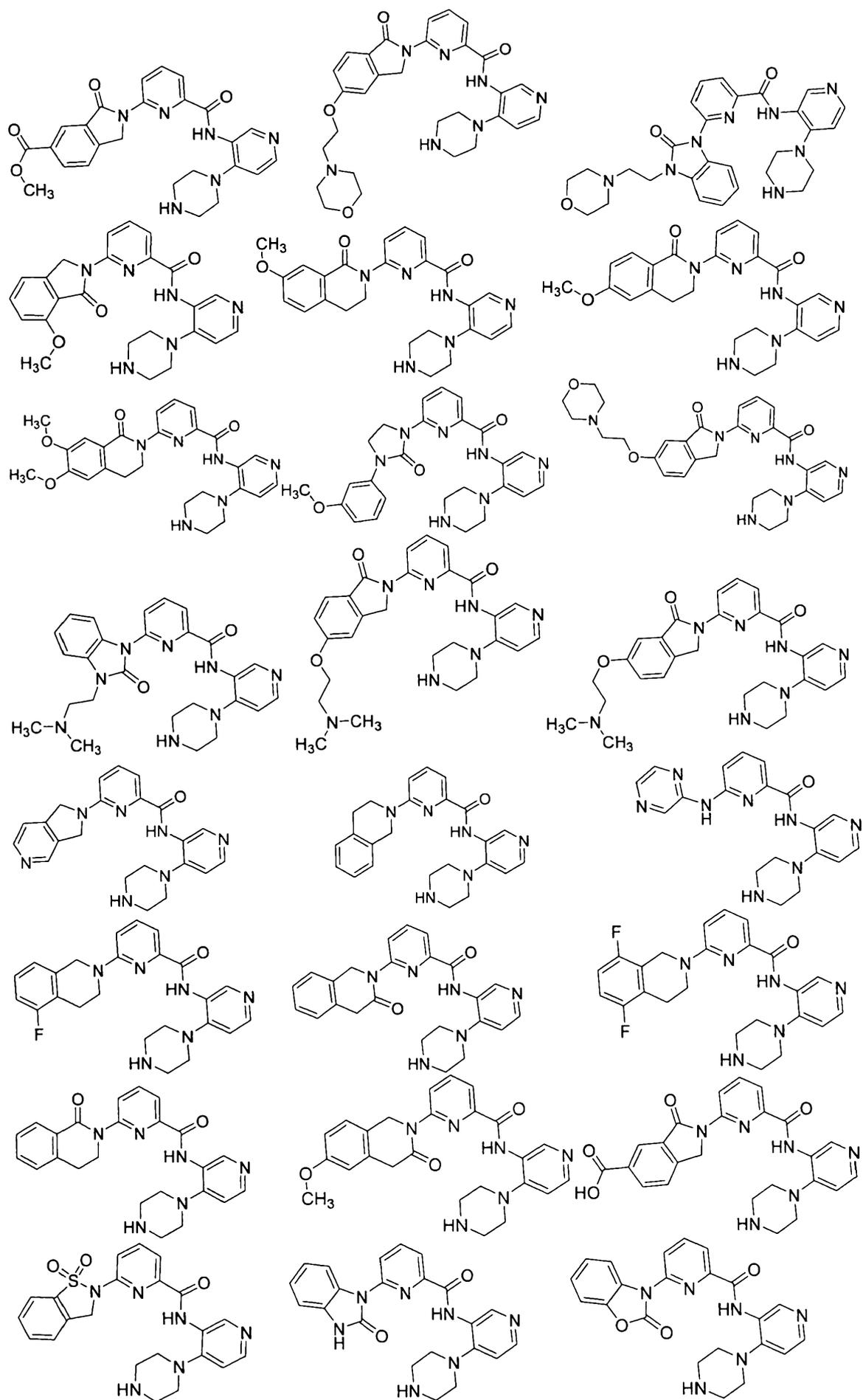


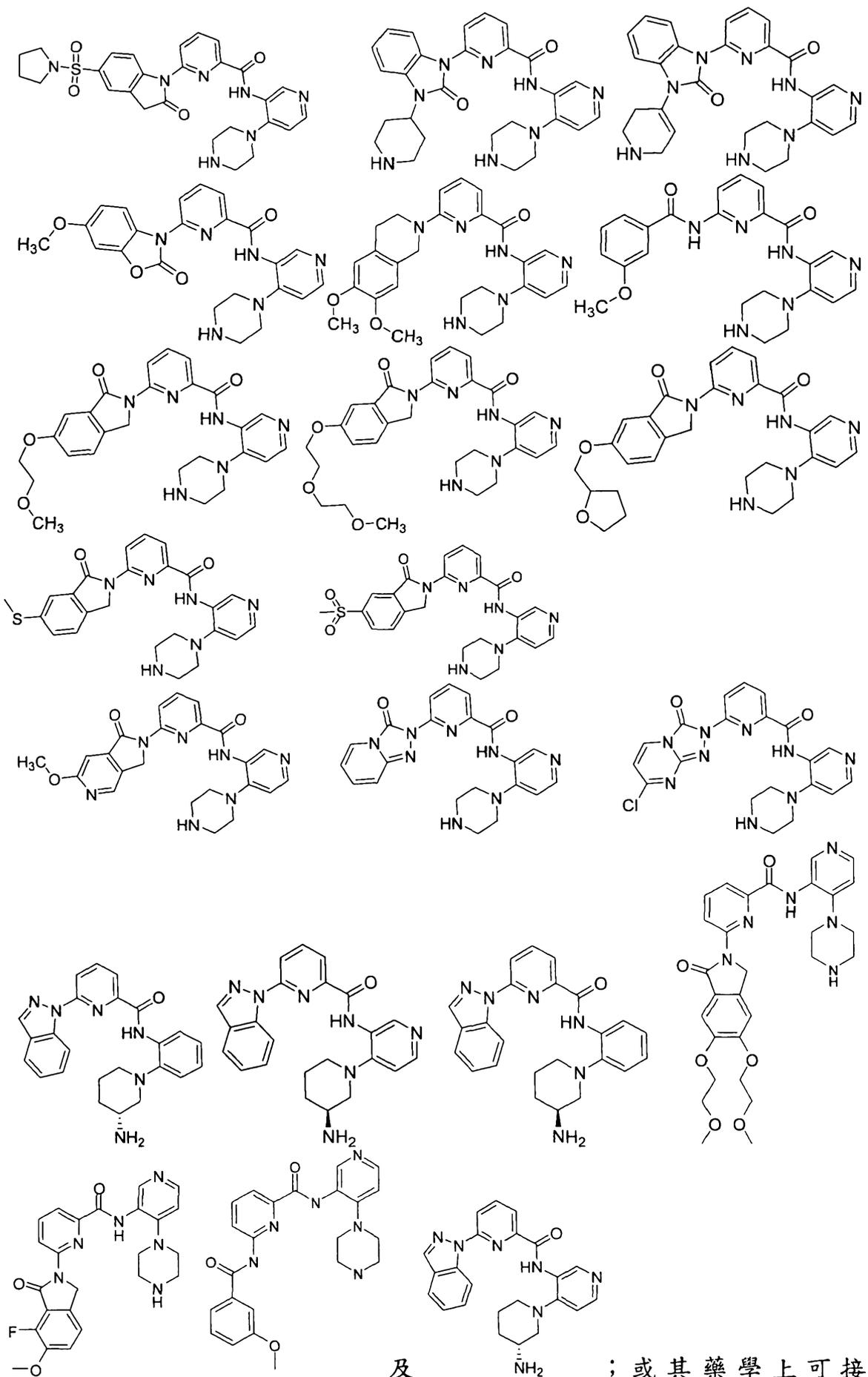


29. 如請求項 26 之化合物，其中該五-至六-員雜環基，伴隨著該視情況經稠合之苯或吡啶環，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括甲基、甲氧基、4-六氫吡啶基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-S(=O)_2$ -四氫吡咯基、 $-S-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-O-CH_2$ -四氫呋喃、氟基、氯基、 $-CH_2CH_2$ -(1-嗎福啉基)、 $-OCH_2CH_2$ -(1-嗎福啉基)、 $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 及 $-OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 。

30. 如請求項 11 之化合物，其係選自包括：

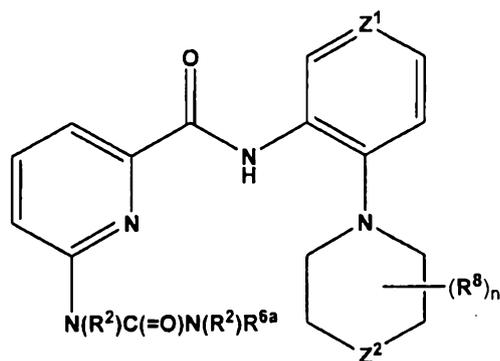






受之鹽或酯。

31. 如請求項1之化合物，其中式I化合物係以式IIA表示：



式IIA

其中：

Z^1 為 CH 或 N；

Z^2 為 CH_2 或 NH；

各 R^2 係獨立為 H 或烷基；

R^{6a} 係選自包括芳基與雜芳基；

R^8 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且

n 為 0、1 或 2。

32. 如請求項31之化合物，其中 Z^1 為 N。

33. 如請求項31之化合物，其中 Z^1 為 CH。

34. 如請求項31之化合物，其中 Z^2 為 CH_2 。

35. 如請求項31之化合物，其中 Z^2 為 NH。

36. 如請求項31之化合物，其中 Z^1 為 N，且 Z^2 為 NH。

37. 如請求項31之化合物，其中 Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH_2 。

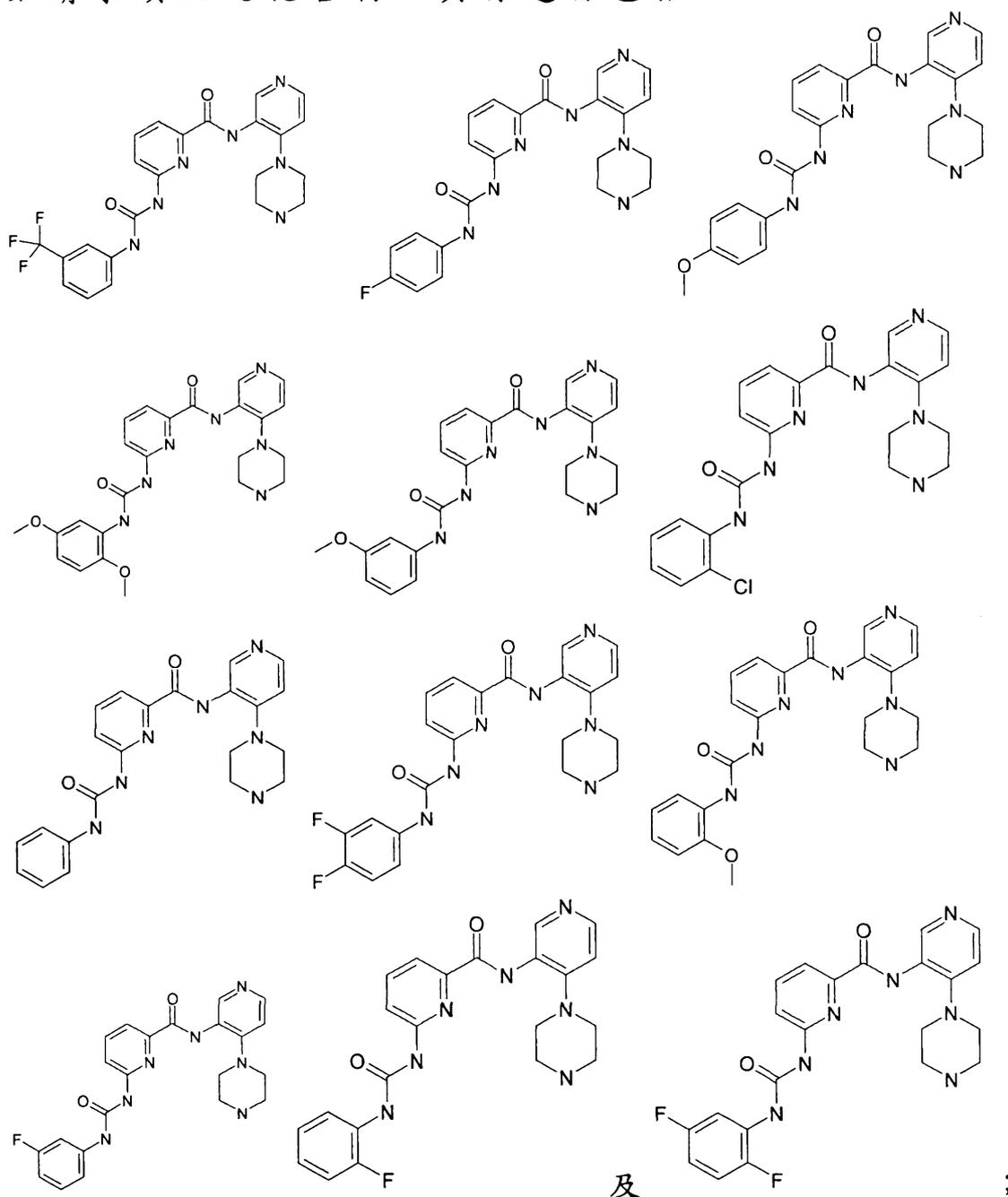
38. 如請求項31之化合物，其中 Z^1 為 CH，且 Z^2 為 CH_2 。

39. 如請求項36之化合物，其中 n 為 0。

40. 如請求項37之化合物，其中 n 為 1。

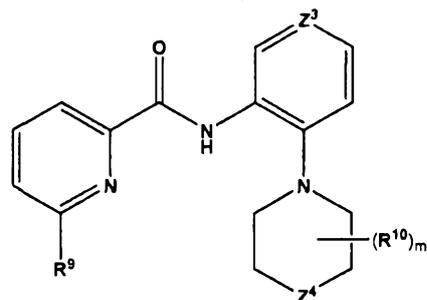
41. 如請求項38之化合物，其中 n 為 1。

42. 如請求項 31 之化合物，其中 R^{6a} 為芳基。
43. 如請求項 42 之化合物，其中該 R^{6a} 芳基為苯基。
44. 如請求項 43 之化合物，其中該 R^{6a} 苯基係視情況被一或多個選自包括甲氧基、三氟甲基、氟基及氯基之取代基取代。
45. 如請求項 31 之化合物，其係選自包括：



或其藥學上可接受之鹽或酯。

46. 如請求項1之化合物，其中式I化合物係以式III表示：



式III

或其藥學上可接受之鹽或酯，其中在式III中：

Z^3 為 CH 或 N；

Z^4 為 CH_2 或 NH；

R^9 為 $-C(=O)NH$ (芳基)、芳基或雜芳基，其中該 R^9 芳基或雜芳基係經過碳原子連接至吡啶環，其中當該芳基或雜芳基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{10} 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)及 $-N$ (烷基) $_2$ ；且

m 為 0、1 或 2。

47. 如請求項46之化合物，其中該 R^9 芳基或雜芳基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個選自包括雜環基、烷氧基、芳基及烷基之取代基取代。

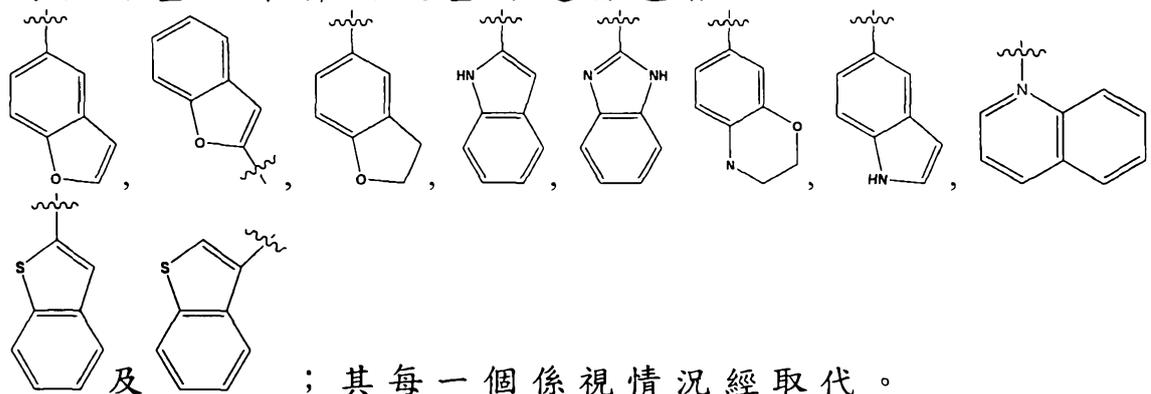
48. 如請求項46之化合物，其中 Z^1 為 N。

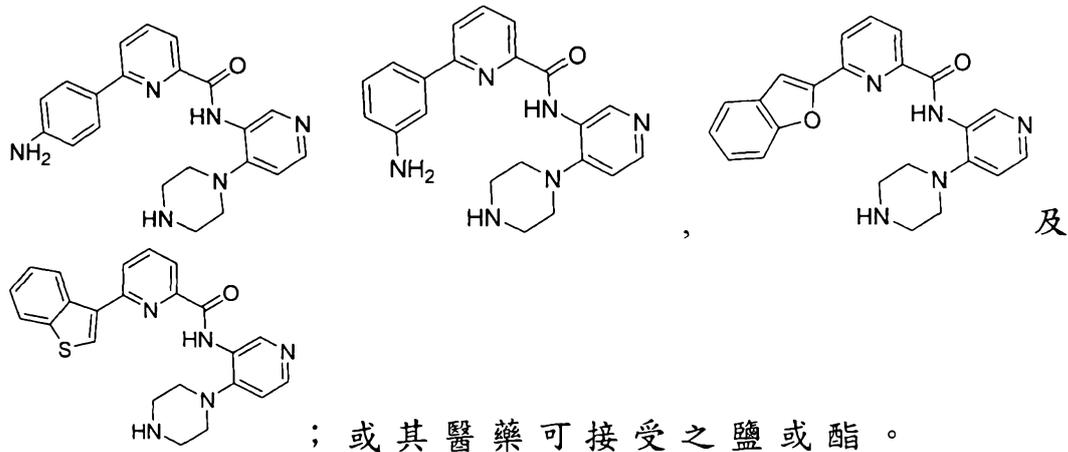
49. 如請求項46之化合物，其中 Z^1 為 CH。

50. 如請求項46之化合物，其中 Z^2 為 CH_2 。

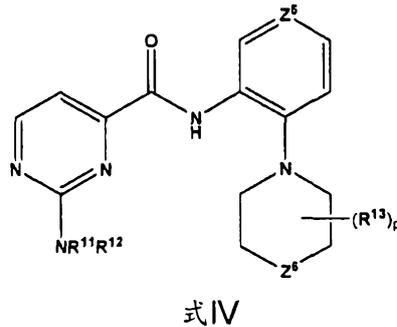
51. 如請求項46之化合物，其中 Z^2 為 NH。

52. 如請求項 46 之化合物，其中 Z^1 為 N，且 Z^2 為 NH。
53. 如請求項 46 之化合物，其中 Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH_2 。
54. 如請求項 46 之化合物，其中 Z^1 為 CH，且 Z^2 為 CH_2 。
55. 如請求項 52 之化合物，其中 n 為 0。
56. 如請求項 53 之化合物，其中 n 為 1。
57. 如請求項 54 之化合物，其中 n 為 1。
58. 如請求項 46 之化合物，其中 R^9 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 芳基。
59. 如請求項 58 之化合物，其中該 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 芳基之芳基係視情況被 1 或多個選自包括鹵基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基及烷基之取代基取代。
60. 如請求項 46 之化合物，其中該 R^9 為芳基或雜芳基，且係選自包括：苯基、4-吡啶基、2-(6-(1-六氫吡啶基))吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并(二氫)呋喃基、3-吡啶基、2-硫苯基、3-硫苯基、5-噁啶基、苯并吡咯基、苯并嗎福啉基、苯并吡啶基、苯基、3-吡咯基及噁唑基，其每一個係視情況經取代。
61. 如請求項 60 之化合物，其中該 R^9 苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并(二氫)呋喃基、苯并吡咯基、苯并嗎福啉基及苯并吡啶基係選自包括：





64. 如請求項1之化合物，其中式I化合物係以式IV表示：



或其藥學上可接受之鹽或酯，其中：

Z^5 為 CH 或 N；

Z^6 為 CH_2 或 NH；

R^{11} 與 R^{12} 係獨立為 H 與烷基，其中該烷基係視情況被芳基取代，或其中 R^{11} 與 R^{12} 和彼等所顯示經連接之氮原子一起為雜環基，其中當該雜環基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

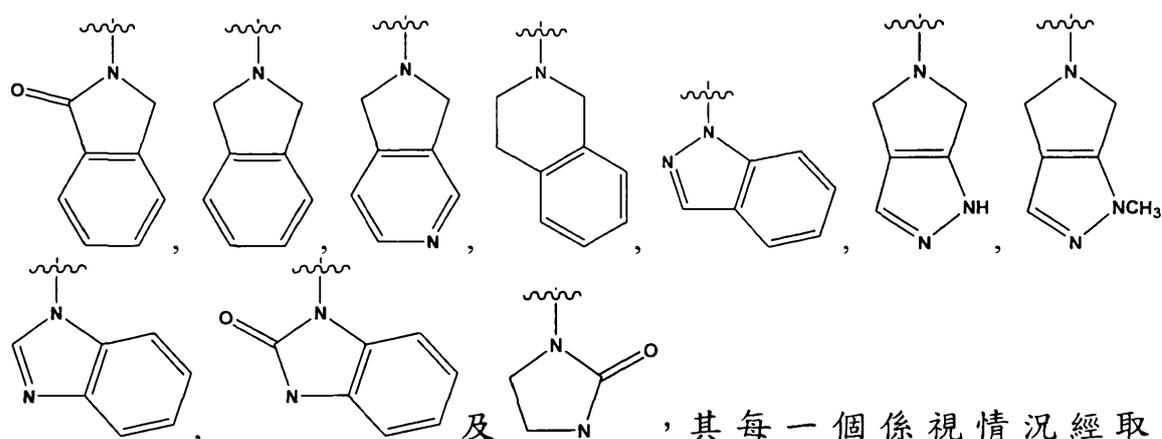
R^{13} 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且

p 為 0、1 或 2。

65. 如請求項64之化合物，其中該 $-NR^{11}R^{12}$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個選自包括烷氧基、鹵基、烷基、雜環基及芳基之

取代基取代。

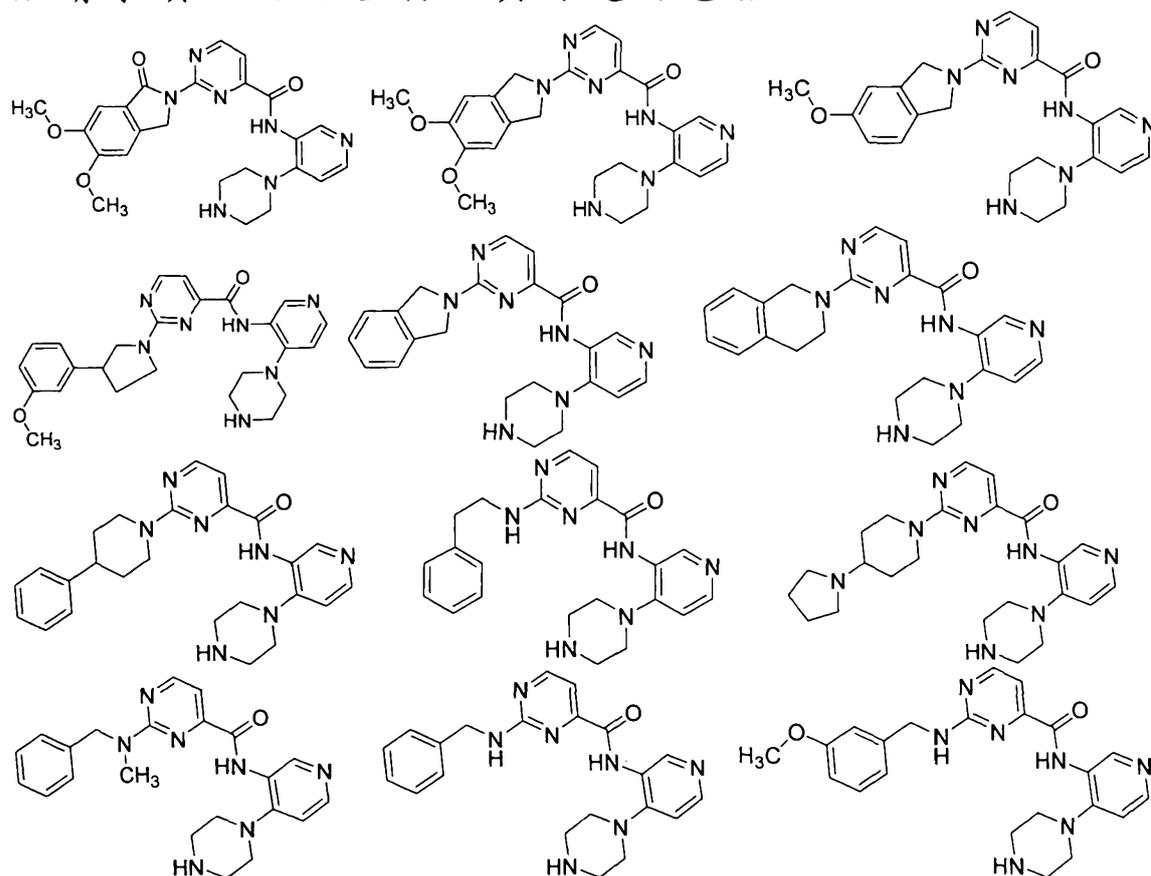
66. 如請求項 64 之化合物，其中 Z^5 為 N。
67. 如請求項 64 之化合物，其中 Z^5 為 CH。
68. 如請求項 64 之化合物，其中 Z^6 為 CH_2 。
69. 如請求項 64 之化合物，其中 Z^6 為 NH。
70. 如請求項 64 之化合物，其中 Z^5 為 N，且 Z^6 為 NH。
71. 如請求項 64 之化合物，其中 Z^5 為 N，且 Z^6 為 CH_2 。
72. 如請求項 64 之化合物，其中 Z^5 為 CH，且 Z^6 為 CH_2 。
73. 如請求項 70 之化合物，其中 p 為 0。
74. 如請求項 71 之化合物，其中 p 為 1。
75. 如請求項 72 之化合物，其中 p 為 1。
76. 如請求項 74 或 75 之化合物，其中 R^{13} 為 $-\text{NH}_2$ 。
77. 如請求項 64 之化合物，其中 R^{11} 與 R^{12} 係獨立為 H 與烷基。
78. 如請求項 77 之化合物，其中該 R^{11} 與 R^{12} 烷基係獨立為烷基-芳基。
79. 如請求項 78 之化合物，其中該烷基-芳基之"芳基"部份係視情況被一或多個選自包括鹵基與烷氧基之取代基取代。
80. 如請求項 64 之化合物，其中 R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自包括：H、甲基、 $-\text{CH}_2$ -(3-氟苯基)、 $-\text{CH}_2$ -(3-甲氧苯基)、 $-\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(3-甲氧苯基)及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(3-氟苯基)。
81. 如請求項 64 之化合物，其中該 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 係選自包括：四氫吡咯基、六氫吡啶基，

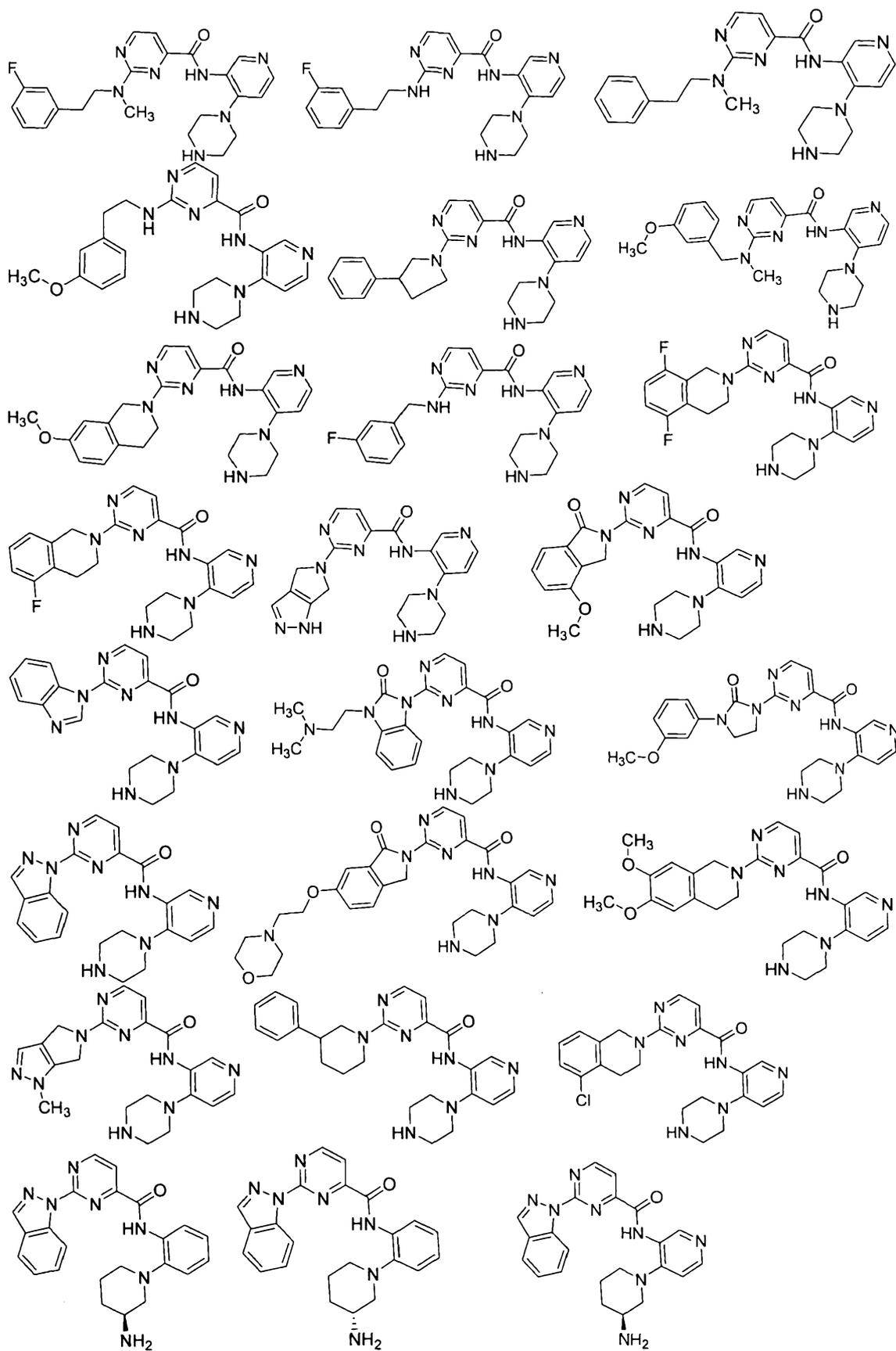


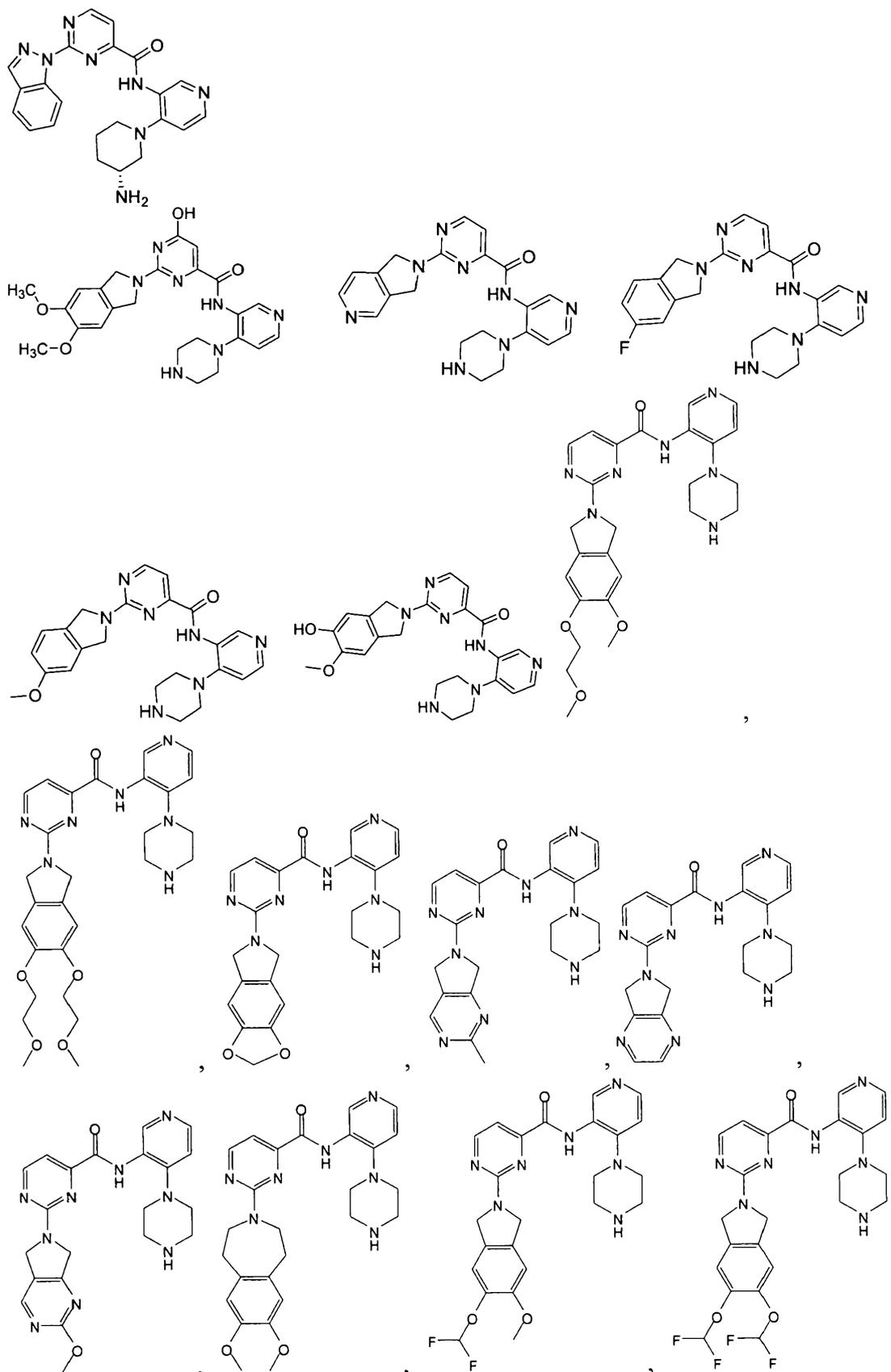
代。

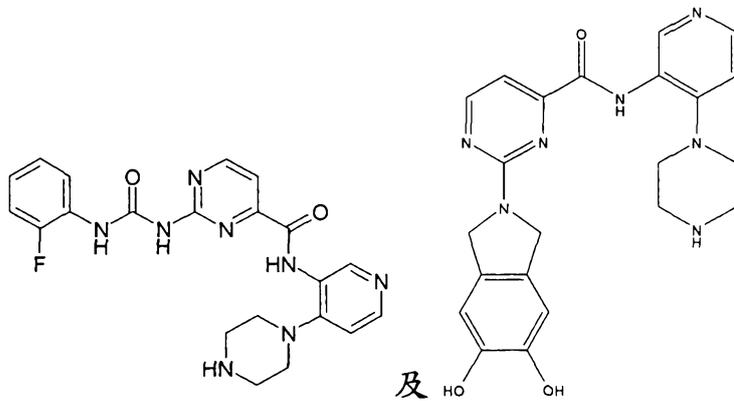
82. 如請求項 64 之化合物，其中該 $-NR^{11}R^{12}$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括甲氧基、氟基、氯基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -(1-嗎福啉基)、2-甲氧苯基、苯基及 1-四氫吡咯基。

83. 如請求項 64 之化合物，其係選自包括：





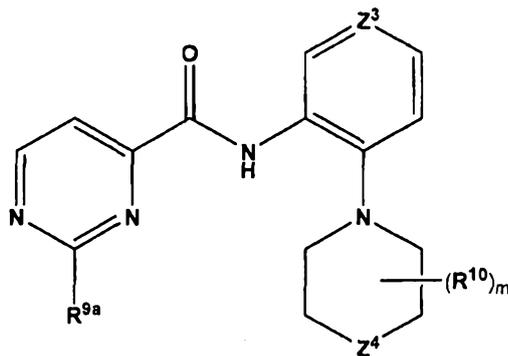




；或其藥學上可接受

之鹽或酯。

84. 如請求項1之化合物，其中式I化合物係以式IV(A)表示：



式IV(A)

或其藥學上可接受之鹽或酯，其中在式III中：

Z^3 為 CH 或 N；

Z^4 為 CH_2 或 NH；

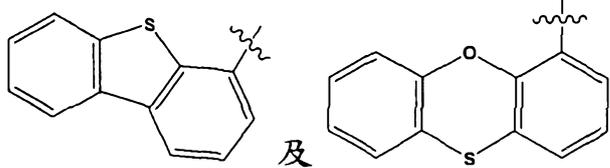
R^{9a} 為 $-N(R^2)-C(=O)-N(R^2)-$ 芳基、芳基或雜芳基，其中各 R^2 係獨立為 H 或烷基，其中該 R^{9a} 芳基或雜芳基係經過碳原子連接至嘓啶環，其中當在任何前述 R^{9a} 基團中之各該 "芳基" 與 "雜芳基" 具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子一起採用，以形成第一個五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；其中當該五-至-六員雜環基、芳基或雜芳基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基可視情況和彼等所連接之碳原子

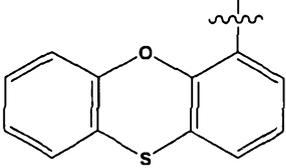
一起採用，以形成第二個五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{10} 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且 m 為 0、1 或 2。

85. 如請求項 84 之化合物，其中該 R^{9a} 芳基或雜芳基，或該 $-N(R^2)-C(=O)N(R^2)$ -芳基之"芳基"部份，視情況伴隨著該第一個與第二個五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括雜環基、雜芳基、烷氧基、烷基、芳氧基、二烷胺基、鹵基、 $-S(=O)_2$ 烷基、 $-S$ -烷基、 $-C(=O)$ 烷基、 $-NHC(=O)$ 烷基、 $-O$ -烷基-環烷基、 $-C(=O)N(\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(\text{烷基})$ 及 $-C(=O)NH(\text{烷基})$ 。
86. 如請求項 84 之化合物，其中 Z^1 為 N。
87. 如請求項 84 之化合物，其中 Z^1 為 CH。
88. 如請求項 84 之化合物，其中 Z^2 為 CH_2 。
89. 如請求項 84 之化合物，其中 Z^2 為 NH。
90. 如請求項 84 之化合物，其中 Z^1 為 N，且 Z^2 為 NH。
91. 如請求項 84 之化合物，其中 Z^1 為 N，且 Z^2 為 CH_2 。
92. 如請求項 84 之化合物，其中 Z^1 為 CH，且 Z^2 為 CH_2 。
93. 如請求項 90 之化合物，其中 n 為 0。
94. 如請求項 91 之化合物，其中 n 為 1。
95. 如請求項 92 之化合物，其中 n 為 1。
96. 如請求項 84 之化合物，其中該 R^{9a} 芳基或雜芳基，或該 $-N(R^2)-C(=O)R^2$ -芳基之"芳基"部份，視情況伴隨著該第一個與第二個五-至六-員雜環基、芳基及雜芳基，係選自包

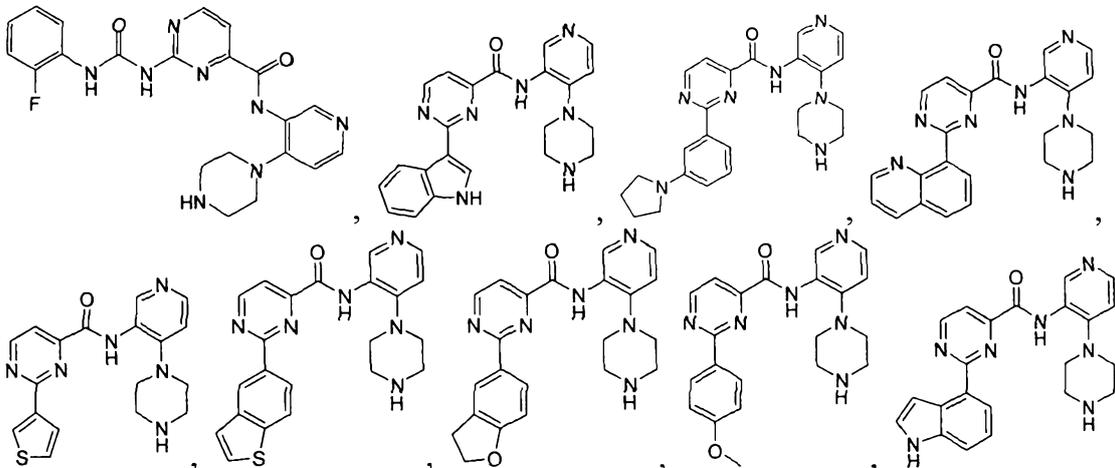
括：苯基、吲哚基、呋喃基、嗎福啉基、吡啶基、吲唑基、噻啶基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并吡啶基、苯并噻唑基、異吲哚基、苯并咪唑基、呔唑基、

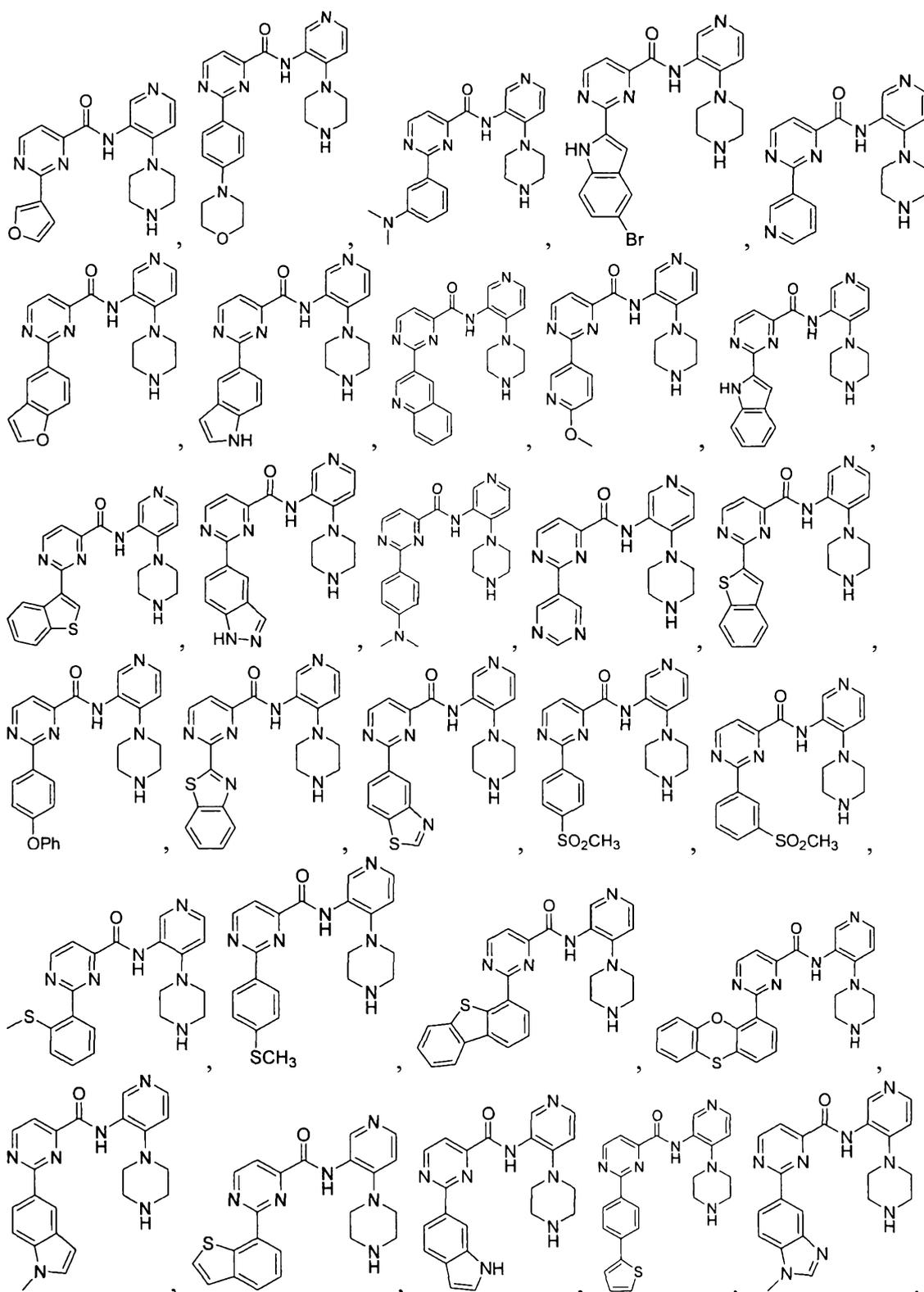


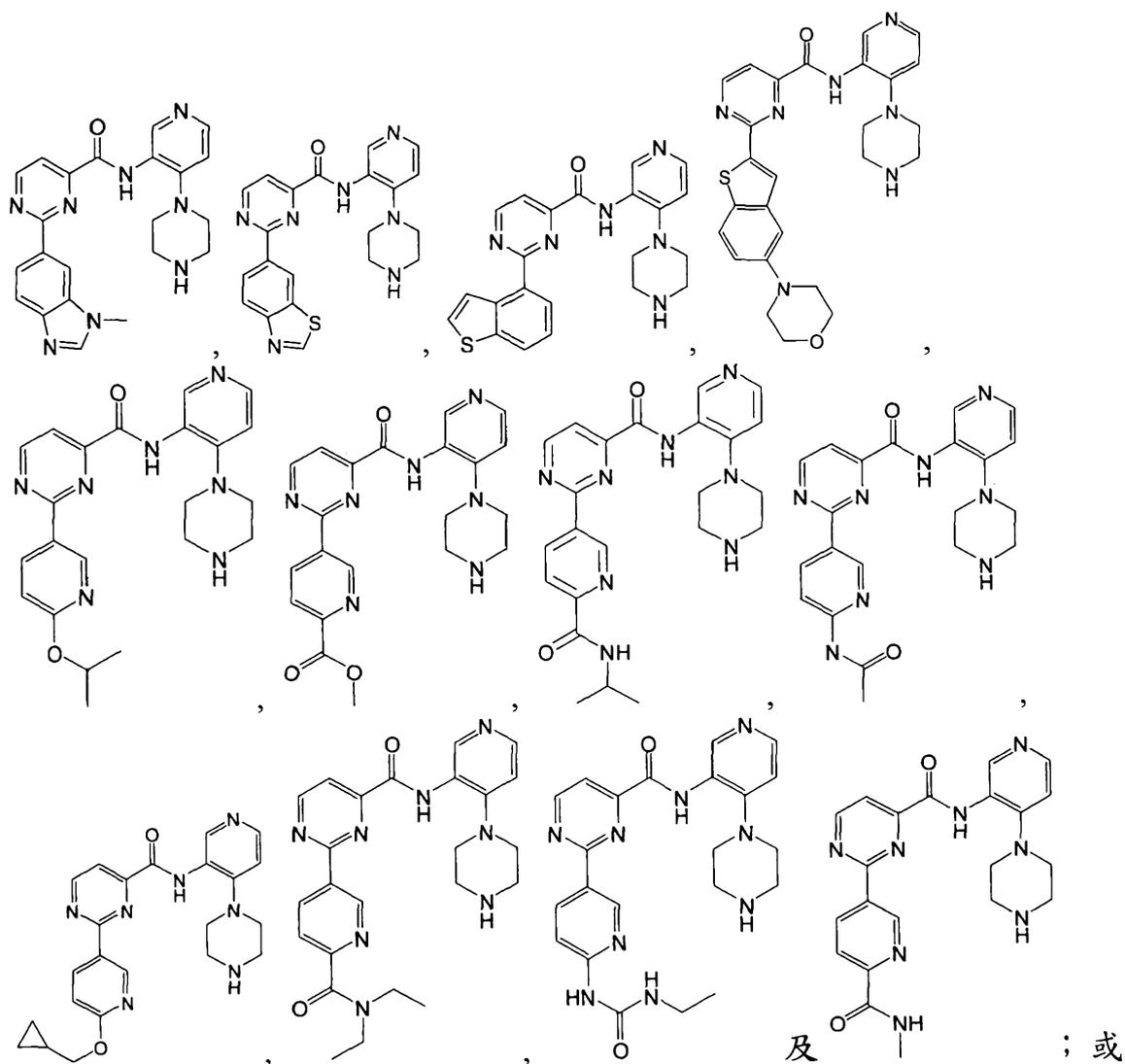
及 ，其每一個係視情況經取代。

97. 如請求項 85 之化合物，其中該 R^{9a} 芳基或雜芳基，或該 $-N(R^2)-C(=O)NR^2$ -芳基之“芳基”部份，視情況伴隨著該第一個與第二個五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括 1-四氫吡咯基、甲氧基、1-嗎福啉基、 $-N(CH_3)_2$ 、溴基、氟基、苯氧基、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S-CH_3$ 、甲基、異丙氧基、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-NH-C(=O)-CH_3$ 、 $-O-CH_2$ -環丙基、 $-C(=O)-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH-C(=O)NHCH_2CH_3$ 及 $-C(=O)NCH_3$ 。

98. 如請求項 84 之化合物，其係選自包括：

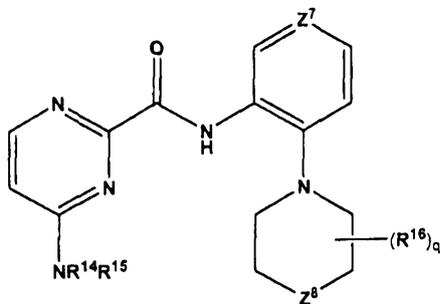






其藥學上可接受之鹽。

99. 如請求項1之化合物，其中式I化合物係以式V表示：



式V

或其藥學上可接受之鹽，其中：

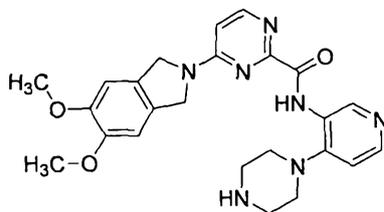
Z^7 為 CH 或 N；

Z^8 為 CH_2 或 NH；

R^{14} 與 R^{15} 和彼等所顯示經連接之氮原子一起為雜環基，其中當該雜環基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基和彼等所連接之碳原子一起形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

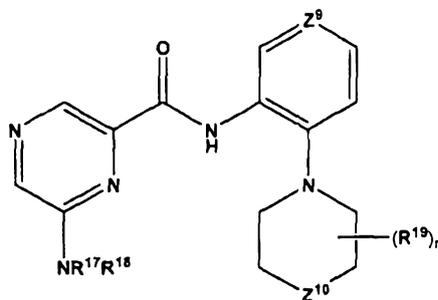
R^{16} 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且 q 為 0、1 或 2。

100. 如請求項 69 之化合物，其中該 $-NR^{14}R^{15}$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個選自包括烷氧基、鹵基、烷基及芳基之取代基取代。
101. 如請求項 99 之化合物，其中 Z^7 為 N。
102. 如請求項 99 之化合物，其中 Z^7 為 CH。
103. 如請求項 99 之化合物，其中 Z^8 為 CH_2 。
104. 如請求項 99 之化合物，其中 Z^8 為 NH。
105. 如請求項 99 之化合物，其中 Z^7 為 N，且 Z^8 為 NH。
106. 如請求項 99 之化合物，其中 Z^7 為 N，且 Z^8 為 CH_2 。
107. 如請求項 99 之化合物，其中 Z^7 為 CH，且 Z^8 為 CH_2 。
108. 如請求項 105 之化合物，其中 q 為 0。
109. 如請求項 106 之化合物，其中 q 為 1。
110. 如請求項 107 之化合物，其中 q 為 1。
111. 如請求項 109 或 110 之化合物，其中 R^{16} 為 $-NH_2$ 。
112. 如請求項 99 之化合物，其中 $-NR^{14}R^{15}$ 為苯并稠合之四氫吡咯，其係視情況經取代。
113. 如請求項 99 之化合物，其係為



或其藥學上可接受之鹽。

114. 如請求項 1 之化合物，其中式 I 化合物係以式 VI 表示：



式 VI

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Z^9 為 CH 或 N；

Z^{10} 為 CH_2 或 NH；

R^{17} 與 R^{18} 和彼等所顯示經連接之氮原子一起為雜環基，其中當該雜環基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基和彼等所連接之碳原子一起形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{19} 係選自包括烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；且

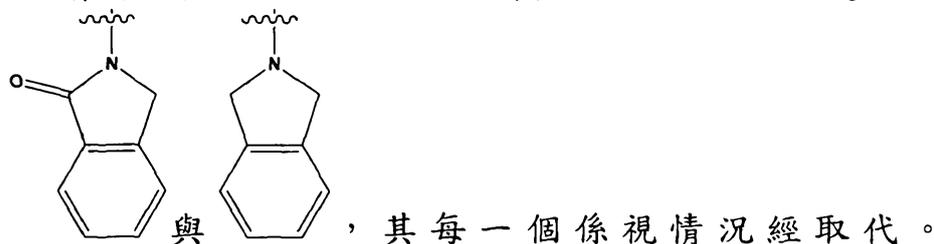
r 為 0、1 或 2。

115. 如請求項 114 之化合物，其中該 $-NR^{17}R^{18}$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個選自包括烷氧基、鹵基、烷基及芳基之取代基取代。

116. 如請求項 114 之化合物，其中 Z^9 為 N。

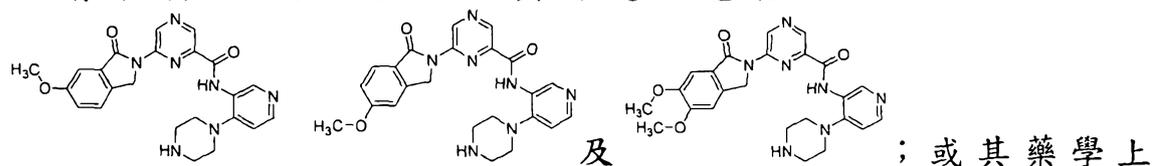
117. 如請求項 114 之化合物，其中 Z^9 為 CH。

118. 如請求項 114 之化合物，其中 Z^{10} 為 CH_2 。
119. 如請求項 114 之化合物，其中 Z^{10} 為 NH 。
120. 如請求項 114 之化合物，其中 Z^9 為 N ，且 Z^{10} 為 NH 。
121. 如請求項 114 之化合物，其中 Z^9 為 N ，且 Z^{10} 為 CH_2 。
122. 如請求項 114 之化合物，其中 Z^9 為 CH ，且 Z^{10} 為 CH_2 。
123. 如請求項 120 之化合物，其中 q 為 0。
124. 如請求項 121 之化合物，其中 q 為 1。
125. 如請求項 122 之化合物，其中 q 為 1。
126. 如請求項 124 或 125 之化合物，其中 R^{19} 為 $-\text{NH}_2$ 。
- 127 如請求項 114 之化合物，其中 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 係選自包括：



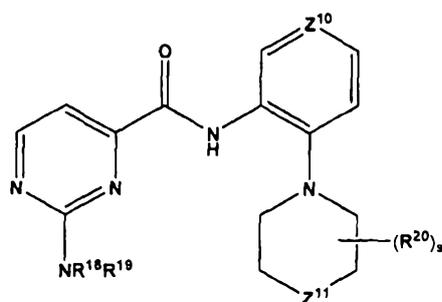
128. 如請求項 114 之化合物，其中該 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 雜環基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個烷氧基取代基取代。
129. 如請求項 128 之化合物，其中該烷氧基為甲氧基。

130. 如請求項 114 之化合物，其係選自包括：



可接受之鹽。

131. 如請求項 1 之化合物，其中式 I 化合物係以式 VII 表示：



式VII

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Z^{10} 為 CH 或 N；

Z^{11} 為 CH_2 或 NH；

R^{18} 與 R^{19} 和彼等所顯示經連接之氮原子一起為雜芳基，其中當該雜環基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基和彼等所連接之碳原子一起形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{20} 係選自包括烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 及 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ；且 s 為 0、1 或 2。

132. 如請求項 131 之化合物，其中該 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 雜芳基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個選自包括雜芳基與芳基之取代基取代。

133. 如請求項 131 之化合物，其中 Z^{10} 為 N。

134. 如請求項 131 之化合物，其中 Z^{11} 為 CH。

135. 如請求項 131 之化合物，其中 Z^{11} 為 CH_2 。

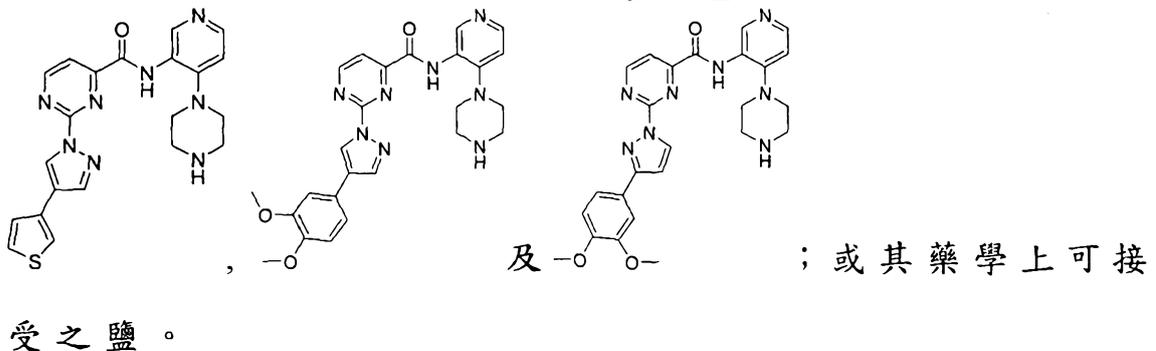
136. 如請求項 131 之化合物，其中 Z^{11} 為 NH。

137. 如請求項 131 之化合物，其中 Z^{10} 為 N，且 Z^{11} 為 NH。

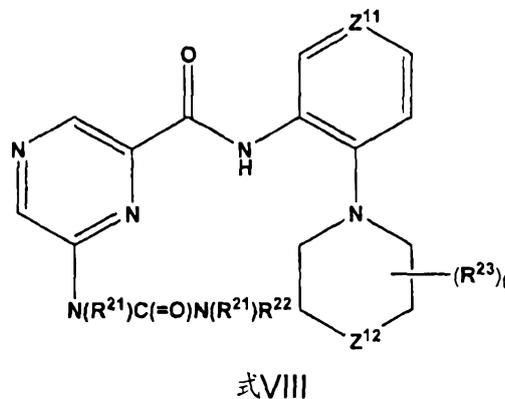
138. 如請求項 131 之化合物，其中 Z^{10} 為 N，且 Z^{11} 為 CH_2 。

139. 如請求項 131 之化合物，其中 Z^{10} 為 CH，且 Z^{11} 為 CH_2 。

140. 如請求項 137 之化合物，其中 s 為 0。
141. 如請求項 138 之化合物，其中 s 為 1。
142. 如請求項 139 之化合物，其中 s 為 1。
143. 如請求項 141 或 142 之化合物，其中 R^{19} 為 $-NH_2$ 。
144. 如請求項 131 之化合物，其中 $-NR^{18}R^{19}$ 為吡啶基，其係視情況經取代。
145. 如請求項 131 之化合物，其中該 $-NR^{13}R^{14}$ 雜芳基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括視情況經取代之硫苯基與視情況經取代之芳基。
146. 如請求項 131 之化合物，其係選自包括：



147. 如請求項 1 之化合物，其中式 I 化合物係以式 VIII 表示：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

Z^{11} 為 CH 或 N；

Z^{12} 為 CH_2 或 NH ；

各 R^{21} 係獨立為 H 或 烷基；

R^{22} 為 芳基，其中當該芳基具有兩個取代基在相鄰碳原子上時，該取代基和彼等所連接之碳原子一起形成五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基；

R^{23} 係選自包括 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 及 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ；且 t 為 0、1 或 2。

148. 如請求項 147 之化合物，其中該 R^{22} 芳基，視情況伴隨著該五-至六-員雜環基、芳基或雜芳基，係視情況被鹵基取代。

149. 如請求項 148 之化合物，其中 Z^{11} 為 N 。

150. 如請求項 148 之化合物，其中 Z^{12} 為 CH 。

151. 如請求項 148 之化合物，其中 Z^{12} 為 CH_2 。

152. 如請求項 148 之化合物，其中 Z^{12} 為 NH 。

153. 如請求項 148 之化合物，其中 Z^{11} 為 N ，且 Z^{12} 為 NH 。

154. 如請求項 148 之化合物，其中 Z^{11} 為 N ，且 Z^{12} 為 CH_2 。

155. 如請求項 148 之化合物，其中 Z^{11} 為 CH ，且 Z^{12} 為 CH_2 。

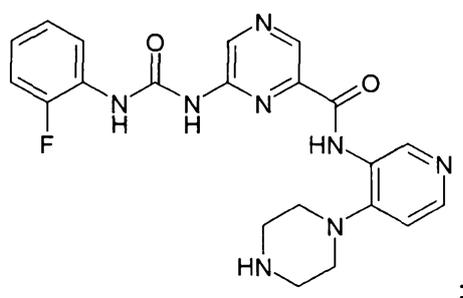
156. 如請求項 153 之化合物，其中 t 為 0。

157. 如請求項 154 之化合物，其中 t 為 1。

158. 如請求項 155 之化合物，其中 t 為 1。

159. 如請求項 148 之化合物，其中 R^{22} 為視情況經取代之苯基。

160. 如請求項 148 之化合物，其中該化合物為



或其藥學上可接受之鹽。

161. 如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯，其係呈純化形式。

162. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之至少一種如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯，且併用至少一種藥學上可接受之載劑。

163. 如請求項 162 之醫藥組合物，其進一步包含一或多種不同於如請求項 1 之化合物之抗癌劑。

164. 如請求項 163 之醫藥組合物，其中一或多種抗癌劑係選自包括細胞生長抑制劑、順氯胺鉑、多克索紅菌素、紅豆杉帖里 (taxotere)、紅豆杉醇、衣托糖苷 (etoposide)、伊利諾提肯 (irinotecan)、坎普托史塔 (camptostar)、拓波提肯 (topotecan)、培克里他索 (paclitaxel)、多謝他索 (docetaxel)、艾波希酮 (epothilone)、他摩西吩 (tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、胺甲喋呤、天莫洛醯胺 (temozolomide)、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778123、BMS 214662、Iressa[®]、Tarceva[®]、EGFR 之抗體、Gleevec[®]、因特隆 (intrin)、ara-C、亞德里亞黴素、環磷醯胺、真西塔賓 (gemcitabine)、尿嘧啶芥、氣甲川、依發斯醯

胺 (ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、雙溴丙基哌啶、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白血福恩 (Busulfan)、亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲、鏈黴亞硝基素、氮烯咪胺、5-氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-巰基鳥嘌呤、弗達拉賓 (Fludarabine) 磷酸鹽、戊托制菌素 (Pentostatine)、長春花鹼、長春新鹼、長春花素、博來黴素、達克汀黴素、道諾紅菌素、多克索紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素、光神黴素、脫氧共間型黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、天尼苷 (Teniposide) 17 α -炔雌二醇、二乙基己烯雌酚、睪酮、潑尼松、氟羥甲睪酮、卓莫史坦酮 (Dromostanolone) 丙酸鹽、睪丸內脂、甲地孕酮醋酸鹽、甲基氫化潑尼松、甲基睪酮、氫化潑尼松、氟羥脫氫皮質甾醇、三對甲氧苯氣乙烯、羥孕甾酮、胺基導眠能 (Aminoglutethimide)、雌氮芥 (Estramustine)、甲孕酮醋酸酯、留普內酯 (Leuprolide)、弗如醯胺 (Flutamide)、托里米吩 (Toremifene)、郭捨瑞林 (goserelin)、順氣胺鉑、碳氣胺鉑、羥基脲、阿姆薩素 (Amsacrine)、甲基苄胼、米托坦 (Mitotane)、絲裂黃酮 (Mitoxantrone)、左旋四咪唑、那威併 (Navelbene)、安那史唑 (Anastrozole)、列措唑 (Letrozole)、卡配西塔賓 (Capecitabine)、瑞羅沙吩 (Reloxafine)、卓羅沙吩 (Droloxafine)、六甲三聚氰胺、阿威斯汀 (Avastin)、賀西伯亭 (Herceptin)、貝克薩 (Bexxar)、維爾卡得 (Velcade)、吉維林 (Zevalin)、三仙諾 (Trisenox)、愛西若達 (Xeloda)、威諾賓 (Vinorelbine)、波非莫 (Profimer)、Erbitux[®]、微脂粒、噻替哌 (Thiotepa)、阿催塔

- 胺 (Altretamine)、苯丙胺酸氮芥、槎史圖諸馬伯 (Trastuzumab)、列若唑 (Lerzole)、弗爾威斯傳 (Fulvestrant)、約克美斯烷 (Exemestane)、愛弗醯胺 (Ifosfomide)、利圖西馬伯 (Rituximab)、C225、多克西爾 (Doxil)、歐塔克 (Ontak)、迪波西特 (Deposyt)、米若塔革 (Mylotarg)、肯巴斯 (Campath)、些利卜瑞斯 (Celebrex)、蘇坦特 (Sutent)、阿拉內普 (Aranesp)、紐波真 (Neupogen)、紐拉斯塔 (Neulasta)、克比凡斯 (Kepivance)、SU11248 及 PTK787。
165. 一種抑制一或多種環素依賴性激酶或治療一或多種與環素依賴性激酶有關聯疾病之方法，其包括對需要此種抑制之病患投予治療上有效量之至少一種如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯。
166. 一種治療與環素依賴性激酶有關聯之一或多種疾病之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予
- 一數量之第一種化合物，其係為如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯；與
- 一數量之至少一種第二種化合物，該第二種化合物為不同於如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物之抗癌劑；
- 其中第一種化合物與第二種化合物之量會造成治療效果。
167. 如請求項 166 之方法，其中環素依賴性激酶為 CDK1。
168. 如請求項 166 之方法，其中環素依賴性激酶為 CDK2。

169. 如請求項 166 之方法，其中疾病係選自包括：

膀胱、乳房、結腸、腎臟、肝臟、肺臟、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、頭部與頸部、食道、膽囊、卵巢、胰臟、胃、子宮頸、甲狀腺、前列腺及皮膚之癌症，包括鱗狀細胞癌；

白血病、急性淋巴球白血病、慢性淋巴球白血病、急性淋巴胚細胞白血病、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、Hodgkins 淋巴瘤、非 Hodgkins 淋巴瘤、有毛細胞淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、骨髓細胞瘤及 Burkett 氏淋巴瘤；

急性與慢性骨髓性白血病、脊髓發育不良徵候簇及前骨髓細胞白血病；

纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤；

星細胞瘤、神經胚細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；黑色素瘤、精細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、異皮著色、角質棘皮瘤、甲狀腺濾胞癌及卡波西氏肉瘤。

170. 如請求項 166 之方法，其進一步包括放射療法。

171. 如請求項 167 之方法，其中抗癌劑係選自包括細胞生長抑制劑、順氯胺鉑、多克索紅菌素、紅豆杉帖里 (taxotere)、紅豆杉醇、衣托糖苷 (etoposide)、伊利諾提肯 (irinotecan)、埃普托史塔 (camptostar)、拓波提肯 (topotecan)、培克里他索 (paclitaxel)、多謝他索 (docetaxel)、艾波希酮 (epothilone)、他摩西吩 (tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、胺甲喋呤、天莫洛醯胺 (temozolomide)、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778123、BMS 214662、Iressa[®]、Tarceva[®]、EGFR 之抗體、Gleevec[®]、因

特隆 (intron)、ara-C、亞德里亞黴素、環磷醯胺、真西塔賓 (gemcitabine)、尿嘧啶芥、氟甲川、依發斯醯胺 (Ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)、雙溴丙基哌吡、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白血福恩 (Busulfan)、亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲、鏈黴亞硝基素、氮烯咪胺、5-氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-巰基鳥嘌呤、弗達拉賓 (Fludarabine) 磷酸鹽、草酸鉑、甲醯四氫葉酸、ELOXATINTM、戊托制菌素 (Pentostatine)、長春花鹼、長春新鹼、長春花素、博來黴素、達克汀黴素、道諾紅菌素、多克索紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素、光神黴素、脫氧共間型黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、天尼苷 (Teniposide) 17 α -炔雌二醇、二乙基己烯雌酚、睪酮、潑尼松、氟羥甲睪酮、卓莫史坦酮 (Dromostanolone) 丙酸鹽、睪丸內脂、甲地孕酮醋酸鹽、甲基氫化潑尼松、甲基睪酮、氫化潑尼松、氟羥脫氫皮質甾醇、三對甲氧苯氣乙烯、羥孕甾酮、胺基導眠能 (Aminoglutethimide)、雌氮芥 (Estramustine)、甲孕酮醋酸酯、留普內酯 (Leuprolide)、弗如醯胺 (Flutamide)、托里米吩 (Toremifene)、郭捨瑞林 (goserelin)、順氣胺鉑、碳氣胺鉑、羥基脲、阿姆薩素 (Amsacrine)、甲基苄胼、米托坦 (Mitotane)、絲裂黃酮 (Mitoxantrone)、左旋四咪唑、那威併 (Navelbene)、安那史唑 (Anastrozole)、列措唑 (Letrozole)、卡配西塔賓 (Capecitabine)、瑞羅沙吩 (Reloxafine)、卓羅沙吩 (Droloxafine)、六甲三聚氰胺、阿威斯汀 (Avastin)、賀西伯亭 (Herceptin)、貝克薩 (Bexxar)、維爾卡得 (Velcade)、

吉維林 (Zevalin)、三仙諾 (Trisenox)、愛西若達 (Xeloda)、威諾賓 (Vinorelbine)、波非莫 (Profimer)、Erbitux[®]、微脂粒、噻替啉 (Thiotepa)、阿催塔胺 (Altretamine)、苯丙胺酸氮芥、搓史圖諸馬伯 (Trastuzumab)、列若唑 (Lerzole)、弗爾威斯傳 (Fulvestrant)、約克美斯烷 (Exemestane)、愛弗醯胺 (Ifosfomide)、利圖西馬伯 (Rituximab)、C225、多克西爾 (Doxil)、歐塔克 (Ontak)、迪波西特 (Deposyt)、米若塔革 (Mylotarg)、肯巴斯 (Campath)、些利卜瑞斯 (Celebrex)、蘇坦特 (Sutent)、阿拉內普 (Aranesp)、紐波真 (Neupogen)、紐拉斯塔 (Neulasta)、克比凡斯 (Kepivance)、SU11248 及 PTK787。

172. 一種在有需要之病患中抑制一或多種查核點激酶或治療或減緩與一或多種查核點激酶有關聯疾病進展之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯。

173. 一種治療與查核點激酶有關聯之一或多種疾病之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予

一數量之第一種化合物，其係為如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯；與

一數量之至少一種第二種化合物，其係不同於如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 之化合物，第二種化合物為抗癌劑；

其中第一種化合物與第二種化合物之量會造成治療效

果。

174. 如請求項 173 之方法，其中抗癌劑係選自包括細胞生長抑制劑、順氣胺鉑、多克索紅菌素、紅豆杉帖里 (taxotere)、紅豆杉醇、衣托糖苷 (etoposide)、伊利諾提肯 (irinotecan)、埃普托史塔 (camptostar)、拓波提肯 (topotecan)、培克里他索 (paclitaxel)、多謝他索 (docetaxel)、艾波希酮 (epothilone)、他摩西吩 (tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、胺甲喋呤、天莫洛醯胺 (temozolomide)、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778123、BMS 214662、Iressa[®]、Tarceva[®]、EGFR 之抗體、Gleevec[®]、因特隆 (intron)、ara-C、亞德里亞黴素、環磷醯胺、真西塔賓 (gemcitabine)、尿嘧啶芥、氯甲川、依發斯醯胺 (Ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)、雙溴丙基哌啶、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白血福恩 (Busulfan)、亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲、鏈黴亞硝基素、氮烯咪胺、5-氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-巰基鳥嘌呤、弗達拉賓 (Fludarabine) 磷酸鹽、草酸鉑、甲醯四氫葉酸、ELOXATIN[™]、戊托制菌素 (Pentostatine)、長春花鹼、長春新鹼、長春花素、博來黴素、達克汀黴素、道諾紅菌素、多克索紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素、光神黴素、脫氧共間型黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、天尼苷 (Teniposide) 17 α -炔雌二醇、二乙基己烯雌酚、甾酮、潑尼松、氟羥甲甾酮、卓莫史坦酮 (Dromostanolone) 丙酸鹽、甾丸內脂、甲地孕酮醋酸鹽、甲基氫化潑尼松、甲基甾酮、氫化潑尼松、氟羥脫氫皮質甾醇、三對甲氧苯氯乙烯、

羥孕甾酮、胺基導眠能 (Aminoglutethimide)、雌氮芥 (Estramustine)、甲孕酮醋酸酯、留普內酯 (Leuprolide)、弗如醯胺 (Flutamide)、托里米吩 (Toremifene)、郭捨瑞林 (goserelin)、順氣胺鉑、碳氣胺鉑、羥基脲、阿姆薩素 (Amsacrine)、甲基苄胼、米托坦 (Mitotane)、絲裂黃酮 (Mitoxantrone)、左旋四咪唑、那威併 (Navelbene)、安那史唑 (Anastrozole)、列措唑 (Letrozole)、卡配西塔賓 (Capecitabine)、瑞羅沙吩 (Reloxafine)、卓羅沙吩 (Droloxafine)、六甲三聚氰胺、阿威斯汀 (Avastin)、賀西伯亭 (Herceptin)、貝克薩 (Bexxar)、維爾卡得 (Velcade)、吉維林 (Zevalin)、三仙諾 (Trisenox)、愛西若達 (Xeloda)、威諾賓 (Vinorelbine)、波非莫 (Profimer)、Erbitux[®]、微脂粒、噻替哌 (Thiotepa)、阿催塔胺 (Altretamine)、苯丙胺酸氮芥、搓史圖諸馬伯 (Trastuzumab)、列若唑 (Lerzole)、弗爾威斯傳 (Fulvestrant)、約克美斯烷 (Exemestane)、愛弗醯胺 (Ifosfomide)、利圖西馬伯 (Rituximab)、C225、多克西爾 (Doxil)、歐塔克 (Ontak)、迪波西特 (Deposyt)、米若塔革 (Mylotarg)、肯巴斯 (Campath)、些利卜瑞斯 (Celebrex)、蘇坦特 (Sutent)、阿拉內普 (Aranesp)、紐波真 (Neupogen)、紐拉斯塔 (Neulasta)、克比凡斯 (Kepivance)、SU11248 及 PTK787。

175. 一種在有需要之病患中治療或減緩與一或多種查核點激酶有關聯疾病進展之方法，其包括投予治療上有效量之如請求項 162 之醫藥組合物。

176. 如請求項 172、173 或 175 之方法，其中查核點激酶為 Chk1。

177. 如請求項 172、173 或 175 之方法，其中查核點激酶為 Chk2。

178. 一種在有需要之病患中抑制一或多種酪胺酸激酶或治療或減緩與一或多種酪胺酸激酶有關聯疾病進展之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯。
179. 一種治療與酪胺酸激酶有關聯之一或多種疾病之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予
- 一數量之第一種化合物，其係為如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯；與
 - 一數量之至少一種第二種化合物，其係不同於如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 之化合物，第二種化合物為抗癌劑；
- 其中第一種化合物與第二種化合物之量會造成治療效果。
180. 一種在有需要之病患中治療或減緩與一或多種酪胺酸激酶有關聯疾病進展之方法，其包括投予治療上有效量之醫藥組合物，該組合物包含併用至少一種藥學上可接受之載劑，與至少一種如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯。
181. 如請求項 180 之方法，其中酪胺酸激酶係選自包括 VEGF-R2、EGFR、HER2、SRC、JAK 及 TEK。
182. 如請求項 180 之方法，其中酪胺酸激酶為 VEGF-R2。

183. 如請求項 180 之方法，其中酪胺酸激酶為 EGFR。
184. 一種在有需要之病患中抑制一或多種 Pim-1 激酶或治療或減緩與一或多種 Pim-1 激酶有關聯疾病進展之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之至少一種如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯。
185. 一種治療與 Pim-1 激酶有關聯之一或多種疾病或治療或減緩與一或多種 Pim-1 激酶有關聯疾病進展之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予一數量之第一種化合物，其係為如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯；與一數量之至少一種第二種化合物，其係不同於如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 之化合物，第二種化合物為抗癌劑，其中第一種化合物與第二種化合物之量會造成治療效果。
186. 一種治療癌症之方法，其包括投予治療上有效量之至少一種如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯。
187. 如請求項 186 之方法，其中該癌症係選自包括：膀胱、乳房、結腸、腎臟、肝臟、肺臟、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、頭部與頸部、食道、膽囊、卵巢、胰臟、胃、子宮頸、甲狀腺、前列腺及皮膚之癌症，包括鱗狀細胞癌；

白血病、急性淋巴球白血病、急性淋巴胚細胞白血病、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、Hodgkins 淋巴瘤、非 Hodgkins 淋巴瘤、有毛細胞淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤、骨髓細胞瘤及 Burkett 氏淋巴瘤；

急性與慢性骨髓性白血病、脊髓發育不良徵候簇及前骨髓細胞白血病；

纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤；

頭部與頸部、外膜細胞淋巴瘤、骨髓細胞瘤；

星細胞瘤、神經胚細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；

黑色素瘤、精細胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、異皮著色、角質棘皮瘤、甲狀腺濾胞癌及卡波西氏肉瘤。

188. 一種治療癌症之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予

一數量之第一種化合物，其係為如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽或酯；與

一數量之至少一種第二種化合物，其係不同於如請求項 1, 11, 30, 31, 45, 46, 63, 64, 83, 84, 98, 99, 113, 114, 130, 131, 146, 147 及 160 之化合物，該第二種化合物為抗癌劑；

其中該第一種化合物與該第二種化合物之量會造成治療效果。

189. 如請求項 188 之方法，其進一步包括放射療法。

190. 如請求項 188 之方法，其中該抗癌劑係選自包括細胞生長抑制劑、順氣胺鉑、多克索紅菌素、紅豆杉帖里 (taxotere)、

紅豆杉醇、衣托糖苷(etoposide)、伊利諾提肯(irinotecan)、炭普托史塔(camptostar)、拓波提肯(topotecan)、培克里他索(paclitaxel)、多謝他索(docetaxel)、艾波希酮(epothilone)、他摩西吩(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、胺甲喋呤、天莫洛醯胺(temozolomide)、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778123、BMS 214662、Iressa[®]、Tarceva[®]、EGFR之抗體、Gleevec[®]、因特隆(intron)、ara-C、亞德里亞黴素、環磷醯胺、真西塔賓(gemcitabine)、尿嘧啶芥、氯甲川、依發斯醯胺(Ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、雙溴丙基哌吡、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白血福恩(Busulfan)、亞硝基脲氮芥、環己亞硝脲、鏈黴亞硝基素、氮烯咪胺、5-氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-巰基鳥嘌呤、弗達拉賓(Fludarabine)磷酸鹽、戊托制菌素(Pentostatine)、長春花鹼、長春新鹼、長春花素、博來黴素、達克汀黴素、道諾紅菌素、多克索紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素、光神黴素、脫氧共間型黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、天尼苷(Teniposide) 17 α -炔雌二醇、二乙基己烯雌酚、甾酮、潑尼松、氟羥甲甾酮、卓莫史坦酮(Dromostanolone)丙酸鹽、甾丸內脂、甲地孕酮醋酸鹽、甲基氫化潑尼松、甲基甾酮、氫化潑尼松、氟羥脫氫皮質甾醇、三對甲氧苯氣乙烯、羥孕甾酮、胺基導眠能(Aminoglutethimide)、雌氮芥(Estramustine)、甲孕酮醋酸酯、留普內酯(Leuprolide)、弗如醯胺(Flutamide)、托里米吩(Toremifene)、郭捨瑞林(goserelin)、順氣胺鉑、碳氣胺鉑、羥基脲、阿姆薩素(Amsacrine)、甲

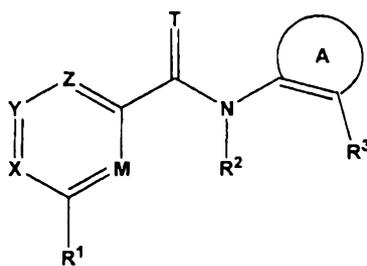
基苳肼、米托坦 (Mitotane)、絲裂黃酮 (Mitoxantrone)、左旋四咪唑、那威併 (Navelbene)、安那史唑 (Anastrozole)、列措唑 (Letrozole)、卡配西塔賓 (Capecitabine)、瑞羅沙吩 (Reloxafine)、卓羅沙吩 (Droloxafine)、六甲三聚氰胺、阿威斯汀 (Avastin)、賀西伯亭 (Herceptin)、貝克薩 (Bexxar)、維爾卡得 (Velcade)、吉維林 (Zevalin)、三仙諾 (Trisenox)、愛西若達 (Xeloda)、威諾賓 (Vinorelbine)、波非莫 (Porfimer)、Eribitux[®]、微脂粒、噻替哌 (Thiotepa)、阿催塔胺 (Altretamine)、苯丙胺酸氮芥、搓史圖諸馬伯 (Trastuzumab)、列若唑 (Lerzole)、弗爾威斯傳 (Fulvestrant)、約克美斯烷 (Exemestane)、弗爾威斯傳 (Fulvestrant)、愛弗醯胺 (Ifosfomide)、利圖西馬伯 (Rituximab)、C225、多克西爾 (Doxil)、歐塔克 (Ontak)、迪波西特 (Deposyt)、米若塔革 (Mylotarg)、肯巴斯 (Campath)、些利卜瑞斯 (Celebrex)、蘇坦特 (Sutent)、阿拉內普 (Aranesp)、紐波真 (Neupogen)、紐拉斯塔 (Neulasta)、克比凡斯 (Kepivance)、SU11248 及 PTK787。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式I

三、發明人：(共9人)

姓名：(中文/英文)

1. 潘多倫加 阿度拉 P 蘭迪
REDDY, PANDURANGA ADULLA P.
2. 路易斯 E 多羅思
TORRES, LUIS E.
3. 趙聯遠
ZHAO, LIANYUN
4. 大衛 F 卡伯 二世
CAUBLE, DAVID F., JR.
5. 潘密 K 塔迪可達
TADIKONDA, PRAVEEN K.
6. 提摩西 J 古奇
GUZI, TIMOTHY J.
7. 王慈辛
WONG, TZU TSHIN
8. M 亞夏德 西迪昆
SIDDIQUI, M. ARSHAD
9. 湯舒儀
TANG, SHUYI

國籍：(中文/英文)

- | | |
|------------|----------|
| 1-2. 均 美國 | U.S.A. |
| 3. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 4. 美國 | U.S.A. |
| 5. 美國 | U.S.A. |
| 6. 美國 | U.S.A. |
| 7. 馬來西亞 | MALAYSIA |
| 8. 加拿大 | CANADA |
| 9. 美國 | U.S.A. |