

發明專利說明書 200412967

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 92125731

※申請日期： 92-09-19 ※IPC 分類：A61K 31/5025

壹、發明名稱：(中文/英文) C07D 487/04

作為週期素依賴性激酶抑制劑之新穎咪唑并吡嗪

NOVEL IMIDAZOPYRAZINES AS CYCLIN DEPENDENT KINASE
INHIBITORS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H. 梅哲

EDWARD H. MAZER

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.

參、發明人：（共 5 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 凱米爾 帕拉奇

KAMIL PARUCH

2. 提摩西 J. 古奇

TIMOTHY J. GUZI

3. 麥可 P. 多懷爾

MICHAEL P. DWYER

4. 拉諾 J. 朵爾

RONALD J. DOLL

5. 維雅爾 M. 吉瑞賈瓦拉漢

VIYYOOR M. GIRIJAVALLABHAN

住居所地址：（中文/英文）

1. 美國新澤西州格伍德市第三大道 20 號

20 THIRD AVENUE, GARWOOD, NEW JERSEY 07027, U.S.A.

2. 美國新澤西州洽森市紅路 48 號

48 RED ROAD, CHATHAM, NEW JERSEY 07928, U.S.A.

3. 美國新澤西州史考奇普連斯市凱瑟琳街 235 號

235 KATHERINE STREET, SCOTCH PLAINS, NEW JERSEY
07076, U.S.A.

4. 美國新澤西州康凡特站市康克特巷 8 號

8 CONCORD LANE, CONVENT STATION, NEW JERSEY 07960,
U.S.A.

5. 美國新澤西州帕希普潘尼市楓木道 10 號

10 MAPLEWOOD DRIVE, PARSIPPANY, NEW JERSEY 07054,
U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

1. 捷克 CZECH REPUBLIC

2. 美國 U.S.A.

3. 美國 U.S.A.

4. 美國 U.S.A.

5. 美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002 年 09 月 23 日；60/412,906

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002 年 09 月 23 日；60/412,906

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

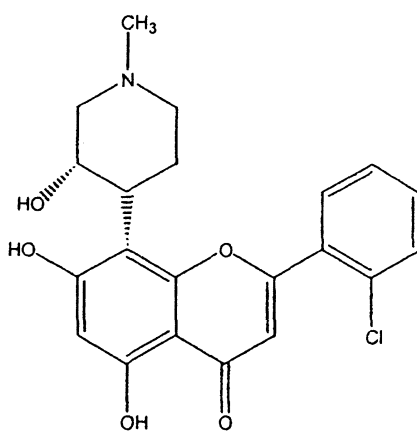
本發明係關於用作蛋白激酶抑制劑(如例如週期素依賴性激酶抑制劑、以促細胞分裂劑活化之蛋白激酶(MAPK/ERK)、糖原合成酶激酶3 (GSK3 β)及類似物)之咪唑并[1,2-a]吡嗪化合物、包括化合物之醫藥組合物以及使用化合物和組合物治療疾病的方法，如例如癌症、發炎、關節炎、病毒疾病、神經變性疾病(如阿茲海默氏病)、心血管疾病及霉菌性疾病之類的疾病。本申請案比在2002年9月23日提出申請之美國臨時申請序案第60/412,906號優先提出。

【先前技術】

蛋白激酶抑制劑包括如例如週期素依賴性激酶抑制劑(CDK)、以促細胞分裂劑活化之蛋白激酶(MAPK/ERK)、糖原合成酶激酶3 (GSK3 β)及類似物之類的激酶。週期素依賴性激酶係絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶，其係在細胞循環及細胞增殖之後的起動力。個別的CDK(如CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6和CDK7、CDK8及類似物)在細胞循環進度中執行不同的角色，並可以分類成G1、S或G2M相酵素。不受控制的增殖作用係癌症細胞的標記，並在許多重要的固體腫瘤中經常發生不規則的CDK機能。CDK2及CDK4具有特別的利害關係，因為彼等在各種廣泛的人類癌症中常常有不規則的活性。CDK2活性係經由細胞循環的G1進展至S相所必要的，以及CDK2係G1檢查點的重要組成之一。檢查點具有維持適當的細胞循環事件的序列及允許細胞回應

傷害或增殖信號，而且喪失在癌症細胞中適當的檢查點控制會助長腫瘤生成作用。CDK2路徑會影響腫瘤抑制機能(例如，p52、RB及p27)及致癌基因活化(週期素E)程度的腫瘤生成作用。許多報告已證明輔助活化劑，週期素E及CDK2之抑制劑(p27)兩者分別在乳癌、直腸癌、非小細胞肺癌、胃癌、攝護腺癌、膀胱癌、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's)、卵巢癌及其它癌症中或過度表現或表現不足。已證明彼等不同的表現與增加的CDK2活性值及差的總存活率有相互的關係。該觀察係以CDK2及其調整路徑為多年發展的強制標的，已在文獻中提出以許多腺苷5-三磷酸(ATP)競爭性小有機分子與肽作為有效的癌症治療的CDK抑制劑。美國專利第6,413,974號第1段第23行至第15段第10行提供各種CDK的完整說明及彼等與各種癌症型式的相互關係。

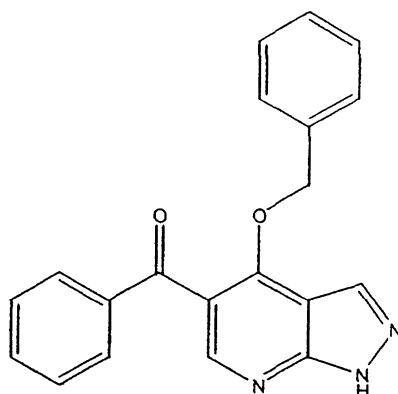
已知CDK抑制劑。例如，氟維皮瑞多(flavopiridol)(式I)係目前正在進行人類臨床試驗的非選擇性CDK抑制劑，A. M. 山德若威茲(Sanderowicz)等人之J. Clin. Oncol. (1998) 16, 2986-2999。



式 I

其它已知的CDK抑制劑包括例如歐羅茂辛(olomoucine)(J.維

斯理 (Vesely) 等人之 Eur. J. Biochem., (1994) 224, 771-786) 及若斯可維提 (roscovitine) (I. 梅傑爾 (Meijer) 等人之 Eur. J. Biochem., (1997) 243, 527-536)。U.S. 6,107,305 說明作為 CDK 抑制劑特定的吡唑并 [3,4-b] 吡啶化合物。所有以 '305 專利例證的化合物具有式 II：



式 II

K. S. 金姆 (Kim) 等人之 J. Med. Chem. 45 (2002) 3905-3927 及 WO 02/10162 揭示作為 CDK 抑制劑特定的胺基噻唑化合物。

已知吡唑并嘧啶。例如，WO92/18504、WO02/50079、WO95/35298、WO02/40485、EP94304104.6、EP0628559 (相當於美國專利第 5,602,136 號、第 5,602,137 號及第 5,571,813 號)、U.S. 6,383,790、Chem. Pharm. Bull., (1999) 47 928、J. Med. Chem., (1977) 20, 296、J. Med. Chem., (1976) 19 517 及 Chem. Pharm. Bull., (1962) 10 620 揭示各種吡唑并嘧啶。

對用於治療與 CDK 有關連之疾病及異常的新化合物、調配物、治療及治療法有需求。因此本發明的目的係提供在治療或預防或改善這些疾病及異常有用的化合物。

【發明內容】

在本發明的許多具體實施例中，其係提供一種作為週期

素依賴性激酶抑制劑之咪唑并[1,2-a]吡嗪化合物的新穎類別、製備這些化合物的方法、包含一或多種這些化合物之醫藥組合物、製備含有一或多種這些化合物之醫藥調配物的方法、以及使用這些化合物或醫藥組合物治療、預防、抑制或改善一或多種與CDK有關連之疾病的方法。

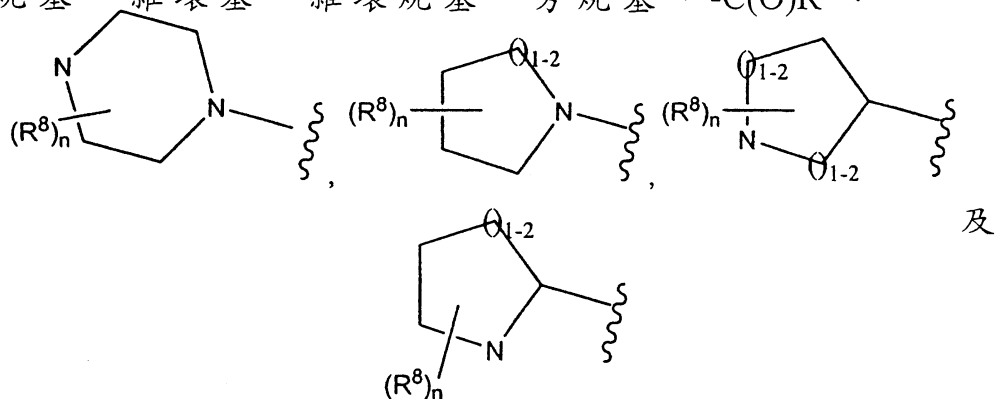
在本發明的一個觀點中，其係揭示一種化合物或該化合物在醫藥上可接受之鹽類或媒合物，該化合物具有以式III所示之通式結構：



式III

其中：

R係選自由烷基、CF₃、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環烷基、芳烷基、-C(O)R⁷、



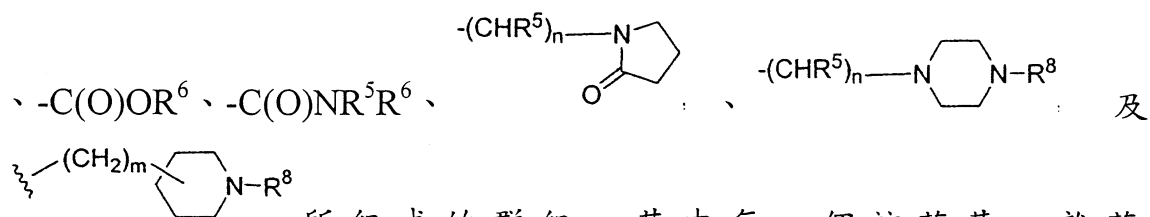
所組成的群組，其中每一個該烷基、雜芳基、芳烷基、環烷基、雜環基及雜環基部份其結構係如以上剛以R所示者可以未經取代或視需要獨立以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、環烷基

、 CF_3 、 CN 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CHR}^5)_n\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 所組成的群組；

R^1 係H、鹵素或烷基；

R^2 係選自由H、鹵素、 CN 、環烷基、雜環基、炔基及 $-\text{CF}_3$ 所組成的群組；

R^3 係選自由芳基(除了苯基之外)、雜芳基(除了呋喃基之外)、雜環基、 $-(\text{CHR}^5)_n$ -雜芳基、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$



所組成的群組，其中每一個該芳基、雜芳基及雜環基可以未經取代或視需要以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 CN 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 所組成的群組，其先決條件係當 R^3 係 $-(\text{CHR}^5)_n$ -雜芳基時，則 R^2 可以另外係烷基；

R^5 係H或烷基；

R^6 係選自由H、烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基所組成的群組，其中每一個該烷基、雜芳烷基、芳基、雜芳基及芳烷基可以未經取代或視需要以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$

、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 所組成的群組；

R^7 係選自由烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基所組成的群組，其中每一個該烷基、雜芳烷基、芳基、雜芳基及芳烷基可以未經取代或視需要以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 所組成的群組；

R^8 係選自由 R^6 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 及 $-(CH_2)-$ 芳基所組成的群組；

m 係 0 至 4；及

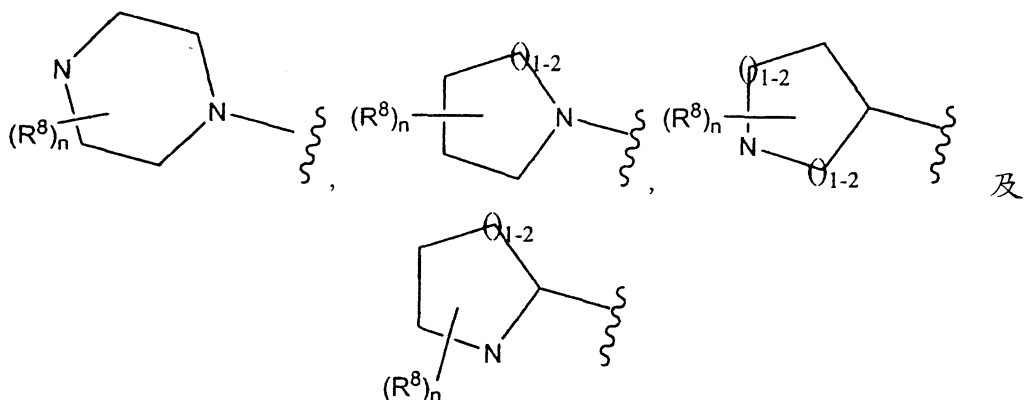
n 係 1-4。

可將式 III 化合物用作蛋白激酶抑制劑，並可用於治療及預防增殖性疾病，例如，癌症、發炎及關節炎。也可用於治療神經變性疾病(如阿茲海默氏病)、心血管疾病、病毒疾病及霉菌性疾病。

【實施方式】

在本發明的一個具體實施例中，其係揭示以結構式 III 代表的咪唑并[1,2-a]吡嗪化合物、其在醫藥上可接受之鹽或媒合物，其中各種部份係如以上所述。

在較佳的具體實施例中， R 係選自由烷基、雜芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環烷基、芳烷基、

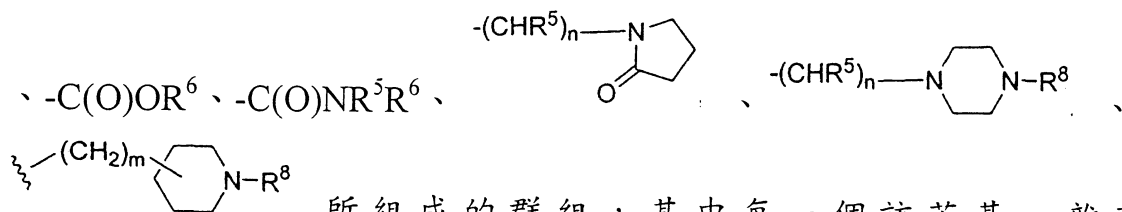


所組成的群組，其中以上R所示之每一個該烷基、雜芳基、環烷基、芳烷基、雜環基及雜環基部份可以未經取代或視需要獨立以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、環烷基、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 所組成的群組；

在另一個較佳的具體實施例中， R^1 係H或鹵素。

在另一個較佳的具體實施例中， R^2 係選自由H、鹵素、環烷基、 CN 、炔基及 $-CF_3$ 所組成的群組。

在另一個較佳的具體實施例中， R^3 係選自由芳基、雜芳基、雜環基、 $-(CHR^5)_n$ -雜芳基、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$



所組成的群組，其中每一個該芳基、雜芳基及雜環基可以未經取代或視需要以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、

-S(O₂)R⁶及-N(R⁵)C(O)R⁷所組成的群組。

在另一個較佳的具體實施例中，R⁵係H或低碳烷基。

在另一個較佳的具體實施例中，m係0至2。

在另一個較佳的具體實施例中，n係1至3。

在額外較佳的具體實施例中，R係選自由甲基、乙基、三級-丁基、環己基甲基、苄基及苯乙基所組成的群組。

在額外較佳的具體實施例中，R¹係H、Br或甲基。

在額外較佳的具體實施例中，R²係F、Cl、Br、I、環己基或CF₃。

在額外較佳的具體實施例中，R³係(吡啶-2-基)甲基、(吡啶-3-基)甲基、(吡啶-4-基)甲基、噻吩-2-基或噻吩-3-基，其中該吡啶基或噻吩基可以未經取代或視需要以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由F、Cl、Br、CF₃、低碳烷基、甲氧基及CN所組成的群組。

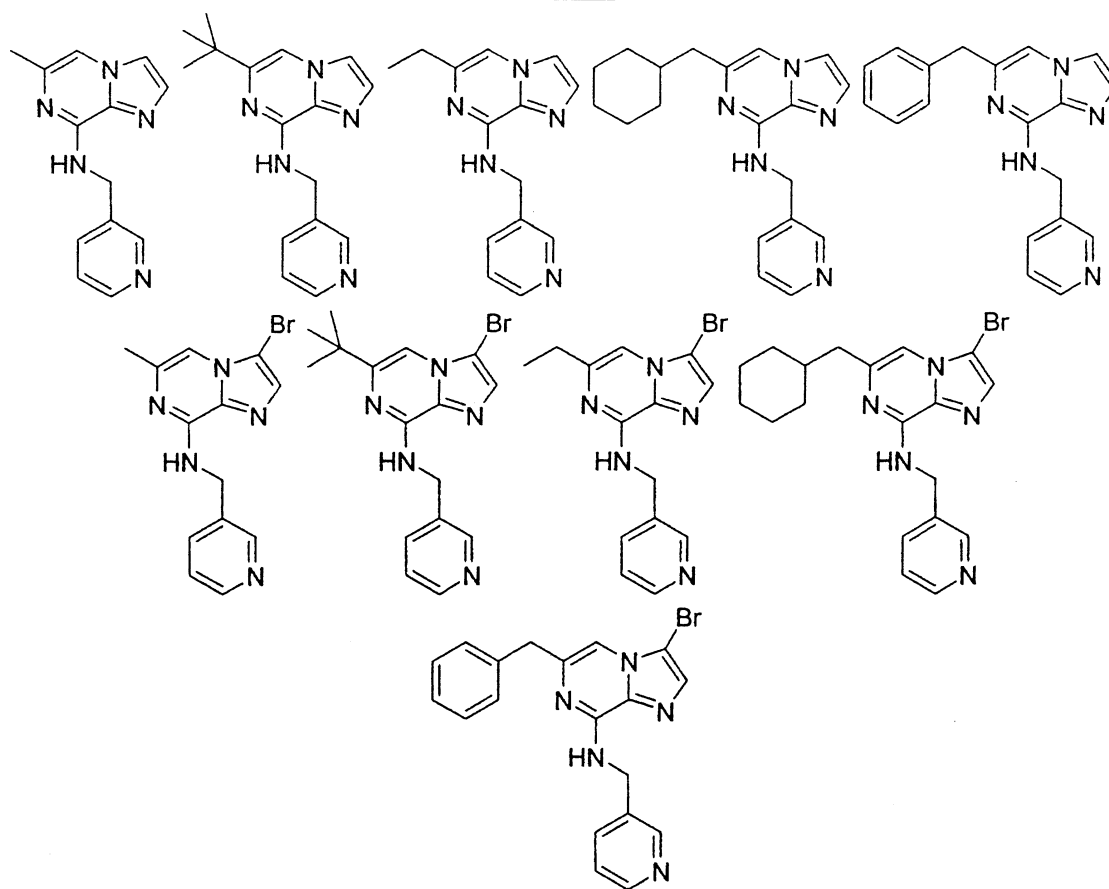
在額外較佳的具體實施例中，R⁵係H。

在額外較佳的具體實施例中，m係0。

在額外較佳的具體實施例中，n係1或2。

將本發明較佳的化合物群組展示在表1中。

表 1



應瞭解的是如本文及在整個揭示內容所使用的以下術語具有以下的意義，除非有其它另外的指定：

以“病患”同時包括人類及動物。

以“哺乳類”代表人類及其它哺乳類動物。

以“烷基”代表可以係直鏈或支鏈及包含約1至約20個在鏈中的碳原子之脂肪族烴基。較佳的烷基包括約1至約12個在鏈中的碳原子。更佳的烷基包括約1至約6個在鏈中的碳原子。以支鏈代表以一或多個低碳烷基(如甲基、乙基或丙基)附接於直鏈烷基。以“低碳烷基”代表具有約1至約6個在鏈中的碳原子之基，其可以係直鏈或支鏈。以“經取代之烷基”術語代表可將烷基以一或多個可以相同或不相同的取代

基取代，每一個取代基係獨立選自由鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基及-C(O)O-烷基所組成的群組。適合的烷基的非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基及三級-丁基。

以“炔基”代表包括至少一個碳-碳參鍵和其可以係直鏈或支鏈及包含約2至約15個在鏈中的碳原子之脂肪族烴基。較佳的炔基具有約2至約12個在鏈中的碳原子，並以約2至約4個在鏈中的碳原子更佳。以支鏈代表以一或多個低碳烷基(如甲基、乙基或丙基)附接於直鏈炔基。以“低碳炔基”代表約2至約6個在鏈中的碳原子，其可以係直鏈或支鏈。適合的炔基的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。以“經取代之炔基”術語代表可將炔基以一或多個可以相同或不相同的取代基取代，每一個取代基係獨立選自由烷基、芳基及環烷基所組成的群組。

以“芳基”代表含有約6至約14個碳原子之芳族單環或多環系環系統，以約6至約10個碳原子較佳。可將芳基視需要以一或多個可以相同或不相同及如本文定義之“環系統取代基”取代。適合的芳基的非限制性實例包括苯基及萘基。

以“雜芳基”代表含有約5至約14個環原子之芳族單環或多環系環系統，以約5至約10個環原子較佳，其中一或多個環原子係除了碳之外的元素，例如，單獨或組合的氮、氧或硫。較佳的雜芳基包括約5至約6個環原子。可將“雜芳基”視需要以一或多個可以相同或不相同及如本文定義之“環系

統取代基”取代。在雜芳基根命名之前附加的氮雜、氧雜或硫雜分別代表至少一個氮、氧或硫原子以環原子存在。可將雜芳基的氮原子視需要氧化成對應之N-氧化物。適合的雜芳基的非限制性實例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括以N-取代之吡啶酮)、異噻唑基、異噻唑基、噻唑基、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、吡嗪基、噻吩基、喹啉基、酞嗪基、羧吡啶基、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、氮雜吡啶基、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、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基及類似物。“雜芳基”術語也表示部份飽和雜芳基部份，如例如四氫異喹啉基、四氫喹啉基及類似物。

以“芳烷基”或“芳基烷基”代表其中芳基及烷基係如先前所述之芳基-烷基。較佳的芳烷基包含低碳烷基。適合的芳烷基的非限制性實例包括苄基、2-苯乙基及萘甲基。與母體部份係經由烷基結合。

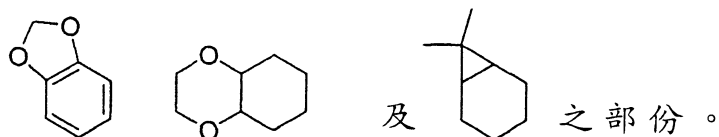
以“烷基芳基”代表其中烷基及芳基係如先前所述之烷基-芳基。較佳的烷基芳基包含低碳烷基。適合的烷基芳基的非限制性實例包括甲苯基。與母體部份係經由芳基結合。

以“環烷基”代表含有約3至約10個碳原子之非芳族單-或多環系環系統，以約5至約10個碳原子較佳。較佳的環烷基環包括約5至約7個環原子。可將環烷基視需要以一或多個

相同或不相同及如本文定義之“環系統取代基”取代。適合的單環系環烷基的非限制性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基及類似物。適合的多環系環烷基的非限制性實例包括1-萘烷基、降冰片烷基、金剛烷基及類似物與部份飽和物種，如例如茛滿基、四氫萘基及類似物。

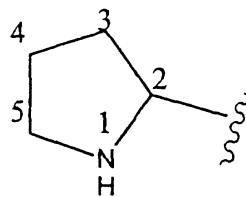
以“鹵素”代表氟、氯、溴或碘。

以“環系統取代基”代表附接於芳族或非芳族環系統之取代基，以其例如置換在環系統上可用的氫。環系統取代基可以相同或不相同，每一個係獨立選自由烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳烯基、雜芳炔基、烷基雜芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷基氧基、鹽基、芳鹽基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷基氧基羰基、烷磺鹽基、芳磺鹽基、雜芳磺鹽基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷基硫基、雜芳烷基硫基、環烷基、雜環基、 $-C(=N-CN)-$ 、 NH_2 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH(烷基)$ 、 Y_1Y_2N- 、 Y_1Y_2N- 烷基、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_2NSO_2-$ 及 $-SO_2NY_1Y_2$ ，其中 Y_1 及 Y_2 可以相同或不相同，並係獨立選自由氫、烷基、芳基、環烷基及芳烷基所組成的群組。“環系統取代基”也可以代表同時置換在環系統上兩個鄰接的碳原子上的兩個可用的氫(在各碳上一個氫)之單一部份。該部份的實例係甲二氧基、乙二氧撐、 $-C(CH_3)_2-$ 及類似物，其形成如例如：



以“雜環基”代表含有約3至約10個環原子之非芳族飽和單環或多環系環系統，以約5至約10個環原子較佳，其中一或多個在環系統中的原子係除了碳之外的元素，例如，單獨或組合的氮、氧或硫。沒有任何鄰接的氧及/或硫原子出現在環系統中。較佳的雜環基包括約5至約6個環原子。在雜環基根命名之前附加的氮雜、氧雜或硫雜分別代表至少一個氮、氧或硫原子以環原子存在。可將任何在雜環基環中的-NH以經保護成例如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基及類似物存在，也可將這些保護作用視為本發明的一部份。可將雜環基視需要以一或多個可以相同或不相同及如本文定義之“環系統取代基”取代。可將雜環基的氮或硫原子視需要氧化成對應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適合的單環系雜環基環的非限制性實例包括六氫吡啶基、吡咯烷基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑烷基、1,4-二氧雜環己烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、內醯胺、內酯及類似物。

應注意的是在本發明的含雜原子之環系統中，在與N、O或S鄰接之碳原子上沒有任何羥基，以及在與另一個雜原子鄰接的碳原子上沒有任何N或S基。因此，例如，在環中：



沒有任何-OH直接附接於以2及5標記之碳上。

也應注意的是如，例如：



之部份的互變體形式在本發明特定的具體實施例中被視為是相同的。

以“炔烷基”代表其中炔基及烷基係如先前所述之炔基-烷基。較佳的炔烷基包括低碳炔基及低碳烷基。與母體部份係經由烷基結合。適合的炔烷基的非限制性實例包括炔丙基甲基。

以“雜芳烷基”代表其中雜芳基及烷基係如先前所述之雜芳基-烷基。較佳的雜芳烷基包括低碳烷基。適合的雜芳烷基的非限制性實例包括吡啶基甲基及喹啉-3-基甲基。與母體部份係經由烷基結合。

以“羧烷基”代表其中烷基係如先前定義之HO-烷基。較佳的羧烷基包括低碳烷基。適合的羧烷基的非限制性實例包括羧甲基及2-羧乙基。

以“鹽基”代表其中各種基係如先前所述之H-C(O)-、烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-。與母體部份係經由羰基結合。較佳的鹽基包括低碳烷基。適合的鹽基的非限制性實例包括甲鹽基、乙鹽基及丙鹽基。

以“芳鹽基”代表其中芳基係如先前所述之芳基-C(O)-。與母體部份係經由羰基結合。適合的芳鹽基的非限制性實例包括苯鹽基及1-萘鹽基。

以“烷氧基”代表其中烷基係如先前所述之烷基-O-。適合的烷氧基的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。與母體部份係經由醚氧結合。

以“芳氧基”代表其中芳基係如先前所述之芳基-O-。適合的芳氧基的非限制性實例包括苯氧基及萘氧基。與母體部份係經由醚氧結合。

以“芳烷氧基”代表其中芳烷基係如先前所述之芳烷基-O-。適合的芳烷氧基的非限制性實例包括苄氧基及1-或2-萘甲氧基。與母體部份係經由醚氧結合。

以“烷硫基”代表其中烷基係如先前所述之烷基-S-。適合的烷硫基的非限制性實例包括甲硫基及乙硫基。與母體部份係經由硫結合。

以“芳硫基”代表其中芳基係如先前所述之芳基-S-。適合的芳硫基的非限制性實例包括苯硫基及萘硫基。與母體部份係經由硫結合。

以“芳烷硫基”代表其中芳烷基係如先前所述之芳烷基-S-。適合的芳烷硫基的非限制性實例包括苄硫基。與母體部份係經由硫結合。

以“烷氧基羰基”代表烷基-O-CO-。適合的烷氧基羰基的非限制性實例包括甲氧基羰基及乙氧基羰基。與母體部份係經由羰基結合。

以“芳氧基羰基”代表芳基-O-C(O)-。適合的芳氧基羰基的非限制性實例包括苯氧基羰基及萘氧基羰基。與母體部份係經由羰基結合。

以“芳烷氧基羰基”代表芳烷基-O-C(O)-。適合的芳烷氧基羰基的非限制性實例包括苄氧基羰基。與母體部份係經由

羰基結合。

以“烷磺醯基”代表烷基-S(O₂)-。以那些其中烷基係低碳烷基之基較佳。與母體部份係經由磺醯基結合。

以“芳磺醯基”代表芳基-S(O₂)-。與母體部份係經由磺醯基結合。

以“經取代”術語代表以選自指定的基置換在選定的原子上的一或多個氫原子，其先決條件係不超過選定的原子在現存環境下的正常價數及以取代作用生成安定的化合物。取代基及/或變異體之結合物受到許可，假設這些結合物會生成安定的化合物。以“安定的化合物”或“安定的結構”代表自反應混合物充份健全分離成有用的純度及調配成有效率的治療劑之化合物。

以“視需要經取代”術語代表以指定的基、基團或部份視需要取代。

以“分離”或化合物的“分離形式”表示在自合成法分離之後或來自天然來源的該化合物或其結合物的物理狀態。以“純化”或化合物的“純化形式”表示自純化法或本文所述之方法或熟悉的技術員熟知的方法獲得之後的該化合物的物理狀態，具有以本文所述或熟悉的技術員熟知的標準分析技術為特徵之充份純度。

也應注意的是假設在本文的文章、方程式、實例及表格中任何具有不滿意的價數之雜原子具有使價數滿意的氫原子。

在將化合物中的官能基稱為“經保護”時，則其代表當化

合物進行反應時具有修改型的基，預先阻止在保護位置上不希望的副反應。那些一般熟悉本技藝的人與以參考標準的參考書(如例如 T. W. 桂尼 (Greene) 等人之 *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York) 認知適合的保護基。

當任何變異體(例如，芳基、雜環、 R^2 等)在任何成份或式 III 中出現一次以上時，則其在每一種情況中的定義與其在每一種其它情況中的定義無關。

如本文所使用的“組合物”術語希望包含含有指定量的指定成份之產物與任何自指定量的指定成份之結合物直接或間接生成的產物。

本文也涵蓋本發明化合物的前體藥物及媒合物。如本文所使用的“前體藥物”術語代表係藥物前驅體之化合物，在一經投予病人時，以代謝或化學過程進行化學轉化作用，產生式 III 化合物或其鹽及/或媒合物。在 A.C.S. Symposium Series 之 T. 亥固奇 (Higuchi) 及 V. 史黛拉 (Stella) 之 *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 及在 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) 愛德華 (Edward) B. 羅曲 (Roche) 編輯之 *American Pharmaceutical Association and Pergamon Press* 中提供前體藥物的討論，將兩種併入本文以供參考。

以“媒合物”代表本發明化合物與一或多種溶劑分子的物理締結作用。該物理締結作用包含不同的離子及共溶劑鍵結程度，包括氫鍵結。在特定的實例中，媒合物能夠分離，例如，在將一或多個溶劑分子併入結晶固體的晶格中時。“媒合物”包含溶液相及可分離媒合物兩種。適合的媒合

物的非限制性實例包括乙醇酸鹽、甲醇酸鹽及類似物。“水合物”係其中溶劑分子係 H_2O 之媒合物。

“有效量”或“有效治療劑量”意味說明有效抑制CDK及因此產生預期的治療、改善、抑制或預防效果的本發明化合物量或組合物量。

式III化合物可以形成也在本發明範圍內的鹽類。本文說明的式III化合物當然包括其鹽類的說明，除非有其它另外的指定。如本文所使用的“鹽(類)”術語說明以無機及/或有機酸所形成的酸性鹽類與以無機及/或有機鹼所形成的鹼性鹽類。此外，當式III化合物包括鹼性部份(如吡啶或咪唑，但不限於此)及酸性部份(如羧酸，但不限於此)時，則可以形成及包括在本文所使用的“鹽(類)”術語內的兩性離子(“內鹽類”)。以在醫藥上可接受之鹽類(在身體上可接受的無毒性鹽類)較佳，雖然其它的鹽類也有用。例如，以式III化合物分別與酸量或鹼量(如等量)在介質中(如使鹽沉澱之介質)或在水性介質中反應，接著以親液化作用，可以形成式III化合物的鹽類。

以實例說明的酸加成鹽類包括醋酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、富馬酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(也係已知的甲苯磺酸鹽)及類似物。此外，例如以S.博格

(Berge) 等人之 *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. 高德 (Gould) 之 *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; 紐約 Academic 出版社的安德森 (Anderson) 等人之 *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996) 及在 *The Orange Book* (華盛頓 D.C. 的食品藥物管理局 (Food & Drug Administration) 的網頁上) 討論通常被視為適合於自鹼性醫藥化合物形成在醫藥上有用的鹽類之酸。將這些揭示內容併入本文以供參考。

以實例說明的鹼性鹽類包括銨鹽、鹼金屬鹽類(如鈉、鋰及鉀鹽)、鹼土金屬鹽類(如鈣及鎂鹽)、具有有機鹼之鹽類(例如, 有機胺, 如二環己胺、三級-丁胺)及具有胺基酸之鹽類(例如, 精胺酸、賴胺酸及類似物)。可將鹼性含氮基以如低碳烷基鹵(甲基、乙基及丁基氯、溴及碘)、硫酸二烷基酯(例如, 硫酸二甲酯、二乙酯及二丁酯)、長鏈鹵化物(例如, 癸基、月桂基及硬脂基氯、溴及碘)、芳烷基鹵(例如, 苄基及苄基溴)及其它之類的試劑季鹼化。

希望所有這些酸性鹽類及鹼性鹽類係在本發明範圍內的在醫藥上可接受之鹽類, 並將所有酸性及鹼性鹽類視為以本發明為目的的對應化合物之自由形式的等同物。

式 III 化合物及其鹽類、媒合物和前體藥物可以其互變體形式存在(例如, 成為鹽胺或亞胺醚)。在本文涵蓋所有的這些互變體形式, 成為本發明的一部份。

在本發明的範圍內涵蓋本發明化合物(包括化合物的那些鹽類、媒合物和前體藥物與前體藥物的鹽類和媒合物)所有的立體異構物(例如, 幾何異構物、光學異構物及類似物)

，如那些由於在各種取代基上不對稱的碳而可以存在的立體異構物，包括對映異構形式(其甚至在沒有不對稱的碳存在下而可以存在)、幾何異構形式、滯轉異構形式及非對映異構形式，成為位置異構物(如例如4-吡啶基及3-吡啶)。本發明化合物的各個立體異構物可以例如幾乎不含其它異構物，或可以摻合，成為外消旋物，或與所有其它或其它經選擇之立體異構物摻合。本發明的對掌性中心可以具有如以IUPAC 1974推薦書所定義之S或R組態。希望的“鹽”、“媒合物”、“前體藥物”及類似術語的使用同樣適用於本發明化合物的對映異構物、立體異構物、幾何異構物、互變體、位置異構物、外消旋物或前體藥物的鹽、媒合物和前體藥物。

根據本發明的化合物具有醫藥特性：特定言之，式III化合物可以係蛋白激酶抑制劑，如例如週期素依賴性激酶抑制劑、以促細胞分裂劑活化之蛋白激酶(MAPK/ERK)、糖原合成酶激酶3 (GSK3 β)及類似物。週期素依賴性激酶(CDK)包括例如 CDC2 (CDK1)、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7 和 CDK8。期待新穎的式III化合物係增殖性疾病治療法中有用的化合物，如癌症、自身免疫疾病、病毒疾病、霉菌性疾病、神經性/神經變性異常、關節炎、發炎、抗增殖性(例如，眼部視網膜病變)、神經元、脫髮及心血管疾病。在以上引用的U.S. 6,413,974中陳列許多這些疾病及異常，將該揭示內容併入本文以供參考。

更特定言之，式III化合物可用於治療各種癌症，包括(但

不限於此)以下：瘤，包括膀胱瘤、乳房瘤、直腸瘤、腎瘤、肝瘤、肺癌(包括非小細胞肺癌)、食道瘤、膽囊瘤、卵巢瘤、胰臟瘤、胃癌、子宮頸瘤、甲狀腺瘤、攝護腺瘤及皮膚瘤(包括鱗狀細胞瘤)；

淋巴系統的造血腫瘤，包括白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性淋巴性白血病、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、髮狀細胞淋巴瘤及巴奇氏(Burkett's)惡性淋巴瘤；

骨髓細胞系統的造血腫瘤，包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良徵候群及前骨髓細胞白血病；

間葉來源的腫瘤，包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；

中樞及末梢神經系統的腫瘤，包括星狀細胞瘤、神經細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；及

其它腫瘤，包括黑色素細胞瘤、精母細胞瘤、畸胎瘤、骨癌、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、甲狀腺濾泡癌及卡波西氏(Kaposi's)肉瘤。

由於CDK在一般細胞增殖的調節作用中的關鍵性角色，可將抑制劑當作可逆式細胞抑制劑，其可用於治療任何以不正常的細胞增殖為特點的疾病過程，例如，良性攝護腺肥大、家族性大腸腺腫症、神經纖維瘤、動脈粥樣硬化症、肺纖維化、關節炎、牛皮癬、腎絲球腎炎、在血管形成術或血管手術之後的再狹窄症、肥厚性疤痕形成、發炎性腸道疾病、移植排斥、內毒性休克及霉菌性感染。

式III化合物也可用於治療阿茲海默氏病，如最近的發現

建議 CDK5 涉及變性蛋白質的磷酸化作用 (J. Biochem, (1995) 117, 741-749)。

式 III 化合物可以誘發或抑制細胞凋零。細胞凋零反應係各種人類疾病中的異常。作為細胞凋零調節劑的式 III 化合物可用於治療癌症(包括那些上述型式的癌症，但不限於此)、病毒感染(包括疱疹病毒、痘病毒、愛波斯坦-巴爾 (Epstein-Barr) 病毒、辛德比斯 (Sindbis) 病毒及腺病毒，但不限於此)、預防在以 HIV 感染之個體中發生 AIDS、自身免疫疾病(包括全身性紅斑性狼瘡、紅斑性狼瘡、以自身免疫介入之腎絲球腎炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、發炎性腸道疾病及自身免疫性糖尿病，但不限於此)、神經變性異常(阿茲海默氏病、以 AIDS 介入之癡呆症、巴金森氏病、肌萎縮性脊髓側索硬化症、視網膜色素變性、脊髓性肌肉萎縮症及小腦退化症，但不限於此)、骨髓發育不良徵候群、再生不良性貧血、與心肌梗塞有關連的缺血性傷害、中風和再灌注傷害、心律不整、動脈粥樣硬化症、以毒素誘發或與酒精有關的肝疾病、造血功能性疾病(包括慢性貧血及再生不良性貧血，但不限於此)、肌肉骨骼系統的退化性疾病(包括骨質疏鬆症及關節炎，但不限於此)、阿司匹靈敏感性鼻竇炎、囊腫纖維化、多發性硬化症、腎臟疾病及癌症疼痛。

作為 CDK 抑制劑的式 III 化合物可以調節細胞 RNA 及 DNA 合成程度。這些試劑因此可用於治療病毒感染(包括 HIV、人類乳突狀病毒、疱疹病毒、痘病毒、愛波斯坦-巴爾病毒、

辛德比斯病毒及腺病毒，但不限於此)。

式III化合物也可用於癌症的化學預防作用。將化學預防作用定義成以或阻斷使突變事件開始或阻斷已承受傷害之癌症前期的細胞進展或抑制腫瘤復發的方式抑制侵犯性癌症的發生。

式III化合物也可用於抑制腫瘤血管新生及轉移。

式III化合物也可以當作其它的蛋白激酶抑制劑(例如，蛋白激酶C、her2、raf 1、MEK1、MAP激酶、EGF受體、PDGF受體、IGF受體、PI3激酶、weel激酶、Src、Abl)及因此有效治療與其它蛋白激酶有關連的疾病。

本發明的另一個觀點係治療具有與CDK有關連的疾病或症狀之哺乳類(例如，人類)的方法，其係以有效治療劑量的至少一種式III化合物或該化合物在醫藥上可接受之鹽或媒合物投予哺乳類。

較佳的劑量係約0.001至500毫克/以公斤計之體重/天之式III化合物。尤其較佳的劑量係約0.01至25毫克/以公斤計之體重/天之式III化合物或該化合物在醫藥上可接受之鹽或媒合物。

本發明的化合物也可用於與一或多種抗癌症治療(如照射治療法)及/或與一或多種抗癌劑的組合療法(一起或連續投藥)，如選自由細胞抑制劑、胞毒劑(如例如DNA交互作用劑(如順氯氨鉑(cisplatin)或阿霉素(doxorubicin)，但不限於此)、紫杉烷(例如，剋癌易(taxotere)、紅豆杉醇(taxol))、拓撲異構酶II抑制劑(如順鉑)、拓撲異構酶I抑制劑(如伊利替康

(irinotecan)(或 CPT-11)、刊普托斯塔(camptostar)或托波替康(topotecan))、微管交互作用劑(如紫杉醇、歐洲紫杉醇(docetaxel)或埃波霉素(epothilones))、荷爾蒙劑(如三苯氧胺)、胸苷酸合成酶抑制劑(如5-氟尿嘧啶)、抗代謝劑(如氮甲蝶呤)、烷基化試劑(如帝蒙柔羅麥德(temozolomide))(來自新澤西州肯尼沃斯(Kenilworth)之仙靈葆雅(Schering-Plough)公司的TEMODAR™)、環磷醯胺)、法呢基蛋白轉移酶抑制劑(如來自新澤西州肯尼沃斯之仙靈葆雅公司的SARASAR™ (4-[2-[4-[(11R)-3,10-二溴基-8-氯基-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-氧乙基]-1-六氫吡啶羧醯胺或SCH 66336)、提皮法尼畢(tipifarnib)(來自楊森製藥(Janssen Pharmaceuticals)之Zarnestra®或R115777)、L778,123(來自新澤西州白屋站(Whitehouse Station)之默克公司(Merck & Company)的法呢基蛋白轉移酶抑制劑)、BMS 214662(來自新澤西州普林斯頓(Princeton)之必治妥施貴寶製藥(Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals)的法呢基蛋白轉移酶抑制劑))、信號轉導抑制劑(如艾瑞沙(Iressa)(來自英國阿斯特捷利康(Astra Zeneca)製藥)、塔西伐(Tarceva)(EGFR激酶抑制劑)、EGFR的抗體(例如, C225)、GLEEVEC®(來自新澤西州東漢諾威市(East Hanover)之諾華(Novartis)製藥的C-abl激酶抑制劑))、干擾素(如例如內含子(來自仙靈葆雅公司)、長效干擾素(來自仙靈葆雅公司))、荷爾蒙治療組合法、芳香酶組合法、ara-C、亞德里亞霉素、環磷醯胺及吉西它賓(gemcitabine)所組成的群組之抗癌劑。

其它的抗癌劑(也稱為抗腫瘤劑)包括(但不限於此)尿嘧啶

氮芥、氮芥、異環磷醯胺 (Ifosfamide)、美法蘭 (Melphalan)、
 苯丁酸氮芥、皮波伯曼 (Pipobroman)、三乙撐蜜胺、三乙撐
 硫代磷酸醯胺、白消安 (Busulfan)、卡幕司他汀 (Carmustine)、
 路幕司他汀 (Lomustine)、鏈脲佐菌素、達卡巴嗪 (Dacarbazine)
 、氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、氟
 達拉賓 (Fludarabine) 磷酸鹽、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、琉可維瑞
 (leucovirin)、奧沙利賓 (來自法國賽諾菲聖德拉堡製藥 (Sanofi-
 Synthelabo Pharmaceuticals) 之 ELOXATIN™)、潘托司他汀 (pentostatine)
 、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛、博萊霉素、放線霉素
 、道諾紅菌素、阿霉素、表阿霉素 (Epirubicin)、伊達比辛
 (Idarubicin)、光神霉素、脫氧肋間型霉素 (Deoxycoformycin)、絲
 裂霉素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷 (Teniposide) 17 α -炔雌二
 醇、二乙基己烯雌酚、甾酮、脫氫可的松、氟甲甾酮
 (Fluoxymesterone)、拓莫斯丹諾酮 (Dromostanolone) 丙酸鹽、甾
 內酯 (Testolactone)、甲地孕酮醋酸鹽、甲基脫氫皮醇、甲基
 甾酮、脫氫皮醇、氫羥脫氫皮醇、氯烯雌醚 (Chlorotrianisene)
 、羥基孕激素類、胺格魯米德 (Aminoglutethimide)、雌莫司汀
 (Estramustine)、甲孕酮 (Medroxyprogesterone) 醋酸鹽、琉普利德
 (Leuprolide)、氟塔麥德 (Flutamide)、托瑞米芬 (Toremifene)、固
 色林 (Goserelin)、順氯氨鉑、卡鉑 (Carboplatin)、羥基脲、安吖
 啶 (Amsacrine)、普卡巴嗪 (Procarbazine)、米托坦 (Mitotane)、米
 托杉酮 (Mitoxantrone)、左美素 (Levamisole)、納維賓 (Navelbene)
 、安納退唑 (Anastrozole)、來退唑 (Letrozole)、凱普西塔賓
 (Capecitabine)、瑞羅杉芬 (Reloxafine)、拓羅山芬 (Droloxafine) 或

六甲基蜜胺。

如果調配成固定劑量時，則這些結合產物使用在本文所述之劑量範圍內的本發明化合物及其它在其劑量範圍內的醫藥活性劑或治療劑。例如，已發現CDC2抑制劑歐魯幕辛 (olomucine) 與減低細胞凋零的已知的胞毒劑具有協乘作用 (J. Cell Sci., (1995) 108, 2897)。當結合調配物不適合時，則也可將式 III 化合物與已知的抗癌劑或胞毒劑連續投藥。本發明不限於以連續投藥，可在或投予已知的抗癌劑或胞毒劑之前，或之後投予式 III 化合物。例如，與抗癌劑的投藥順序會影響週期素依賴性激酶抑制劑 (氟維皮瑞多) 的胞毒活性 (Cancer Research, (1997) 57, 3375)。這些技術係在熟悉本技藝的人與主診醫師的技巧內。

因此，在本發明的觀點中，本發明包括含有至少一種式 III 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或媒合物之劑量及一或多種以上陳列的抗癌治療和抗癌劑之劑量的結合物，其中以化合物/治療劑之劑量得到預期的療效。

可以許多藥理檢定確認本發明化合物的藥理特性。以根據本發明的化合物及其鹽類進行以下所述以實例說明的藥理檢定。

本發明也關於含有至少一種式 III 化合物或該化合物在醫藥上可接受之鹽或媒合物及至少一種在醫藥上可接受之載體的醫藥組合物。

為了以本發明所述之化合物製備醫藥組合物，故在醫藥上可接受之惰性載體可以係或固體或液體。固體型製劑包

括藥粉、藥片、分散型藥粒、膠囊、酏劑及栓劑。藥粉及藥片可由從約5至約95%之活性成份所組成的。在本技藝已知適合的固體載體，例如，碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、糖或乳糖。可以使用適合於口服投藥的固體劑型之藥片、藥粉、酏劑及膠囊。可在賓州伊斯頓(Easton)之馬克出版公司(Mack Publishing Co.)以A.吉納若(Gennaro)(編輯)之第18版Remington's Pharmaceutical Sciences (1990)中發現用於各種組合物的在醫藥上可接受之載體及製造方法的實例。

液體型製劑包括溶液、懸浮液及乳液。可以用於非經腸注射之水或丙二醇水溶液作為實例說明，或以甜味劑及遮光劑加入口服溶液、懸浮液及乳液中。液體型製劑也可以包括用於鼻內投藥之溶液。

適合於吸入的噴霧製劑可以包括溶液或粉末型固體，可以其與在醫藥上可接受之載體結合，如惰性壓縮氣體，例如，氮氣。

也包括計劃在使用之前旋即轉化成用於或口服或非經腸投藥之液體型製劑之固體型製劑。這些液體型包括溶液、懸浮液及乳液。

本發明的化合物也可經皮膚輸送。皮膚用組合物可以採用乳膏、水乳液、噴霧及/或乳液型式，並可以包括在就該目的而言為本技藝所熟知的基質或貯存型之皮膚貼片中。

也可將本發明的化合物經皮下輸送。

化合物以經由口服投藥較佳。

醫藥製劑係以單位劑型較佳。在該劑型中，將製劑再分

成包括適當的活性組份量之適當尺寸的單位劑型，例如，達成預期目的的有效劑量。

根據特殊的應用，可將在製劑的單位劑量中的活性化合物量從約1毫克改變或調整至約100毫克，以從約1毫克至約50毫克較佳，以從約1毫克至約25毫克更佳。

所使用的實際劑量可依據病患的需求及欲治療的病狀嚴重性而改變。對特殊情況適當的劑量攝取的決定係在本技藝的技巧範圍內。為了方便起見，可將總日劑量依需要在一天之內分批投藥。

根據主診醫師考量如年齡、病患的病況和重量與欲治療之徵候的嚴重性之類的因素調節本發明的化合物及/或其在醫藥上可接受之鹽類的劑量及頻率。用於口服投藥的代表性建議日劑量可在從約1毫克/天至約500毫克/天為範圍的2至4次分次劑量，以1毫克/天至200毫克/天較佳。

本發明的另一個觀點係含有有效治療劑量的至少一種式III化合物或該化合物在醫藥上可接受之鹽或媒合物及在醫藥上可接受之載體、媒劑或稀釋劑之套組。

本發明還有的另一個觀點係含有至少一種式III化合物或該化合物在醫藥上可接受之鹽或媒合物之劑量及至少一種以上陳列的抗癌治療劑及/或抗癌劑之劑量的套組，其中以二或多種成份之劑量得到預期的療效。

由以下的製備作用及實例為例證說明在本文揭示的本發明，不應該將其解釋成限制本發明的範圍。那些熟悉本技藝的人將會明白可替換的機制路徑及類似結構。

在提出 NMR 數據時，在或 Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H)，Varian Gemini-300 (300 MHz) 或 XL-400 (400 MHz) 上獲得 ^1H 光譜，並自具有數個質子(多重性)之 Me_4Si 的高磁場方向 ppm 及以括弧表示之赫茲(Hertz)計的偶合常數提出報告。在提出 LC/MS 數據時，則使用 Applied Biosystems API-100 質譜儀及 Shimadzu SCL-10A LC 管柱：Altech 鉑 C18，3 微米，33 毫米 x 7 毫米 ID；梯度流動：0 分鐘 -10% CH_3CN ，5 分鐘 -95% CH_3CN ，7 分鐘 -95% CH_3CN ，7.5 分鐘 -10% CH_3CN ，9 分鐘 -終止進行分析。提供駐留時間及觀察的母體離子。

以括弧中的縮寫可以表示以下的溶劑及試劑：

薄層色層分離法：TLC

二氯甲烷： CH_2Cl_2

醋酸乙酯：AcOEt 或 EtOAc

甲醇：MeOH

三氟醋酸酯：TFA

三乙胺： Et_3N 或 TEA

丁氧基羰基：N-Boc 或 Boc

核磁共振光譜：NMR

液態色層分離質譜法：LCMS

高解析質譜法：HRMS

毫升：mL

毫莫耳：mmol

微升： μl

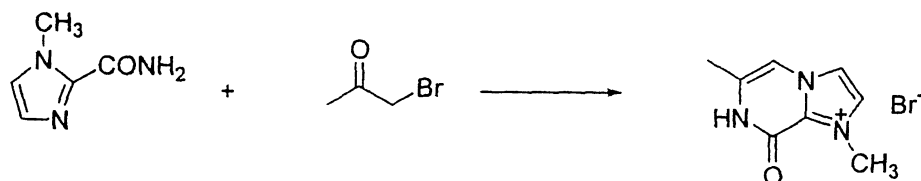
公克：g

毫克：mg

室溫或 rt(室溫)：約 25°C

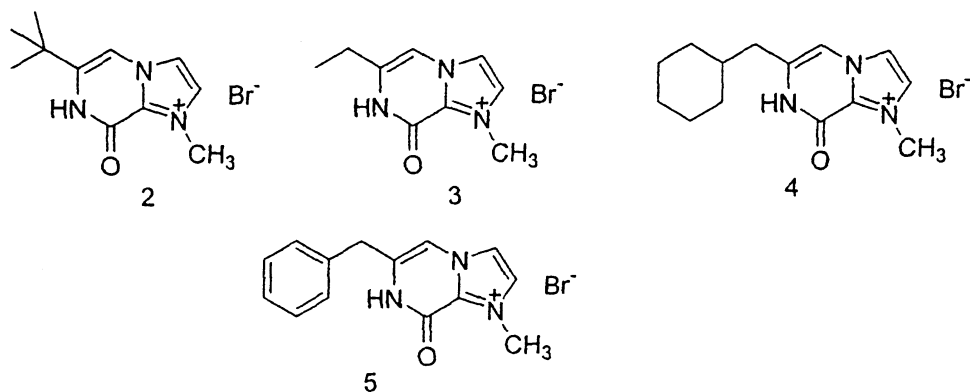
實例

製備實例 1



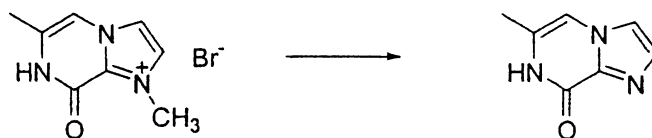
將在無水 CH_3CN 中的 1-甲基咪唑-2-羧醯胺(1當量)與溴基丙酮(1.2當量)之混合物在 N_2 下攪拌及回流 1 天。將溶劑蒸發，並在以 CH_2Cl_2 ：在 MeOH 中的 7 當量 NH_3 之矽膠上的管柱色層分離法之後獲得純產物。

製備實例 2-5：



與製備實例 1 所述基本上相同的步驟製備這些化合物。

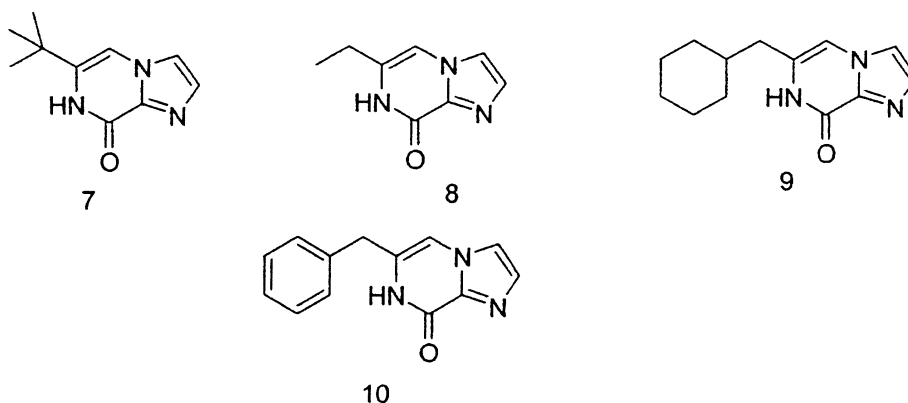
製備實例 6：



將來自製備實例 1 的產物(1當量)與咪唑(25當量)之混合物在 N_2 及 175°C 下攪拌 20 小時。將咪唑在真空中蒸餾，並將殘餘物在以 CH_2Cl_2 ：在 MeOH 中的 7 當量 NH_3 之矽膠上的管柱色

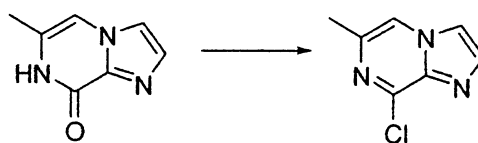
層分離法純化。獲得純產物。

製備實例 7-10：



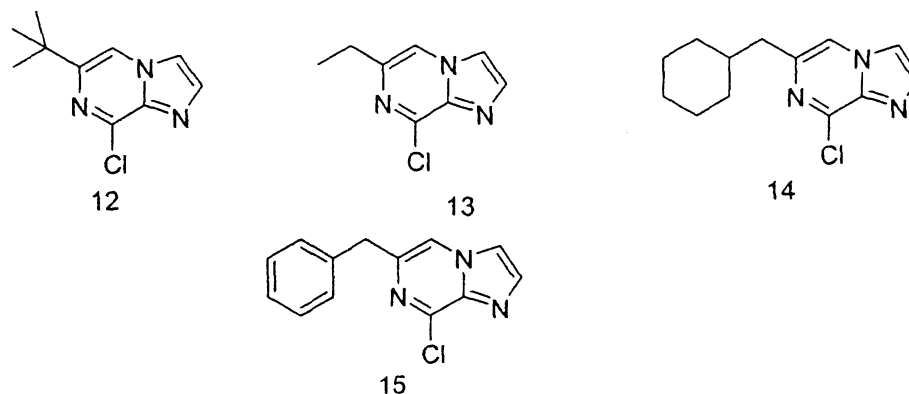
與製備實例 6 所述基本上相同的步驟製備這些化合物。

製備實例 11：



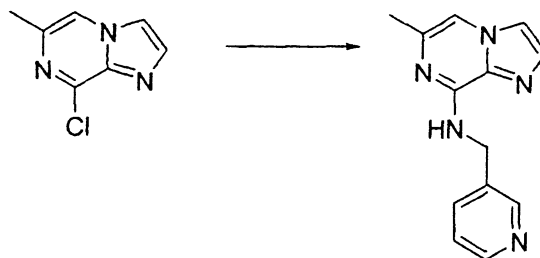
將在 POCl_3 (30 當量) 中來自製備實例 6 的產物 (1 當量) 與吡啶 (0.75 當量) 之混合物在 N_2 下攪拌及回流 5 小時。將混合物倒入冰中，以 10% NaOH 水溶液中中和及以 CH_2Cl_2 萃取。將萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾及將溶劑蒸發。在以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 之矽膠上的管柱色層分離法得到純產物。

製備實例 12-15：



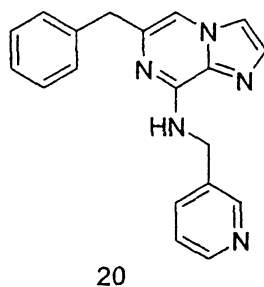
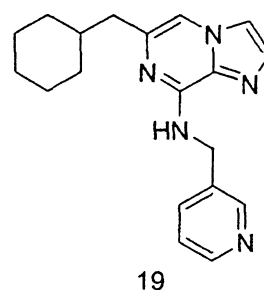
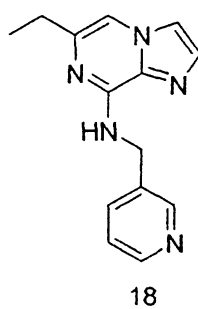
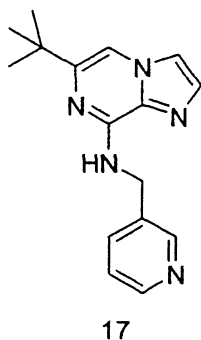
與製備實例 11 所述基本上相同的步驟製備這些化合物。

實例 16：



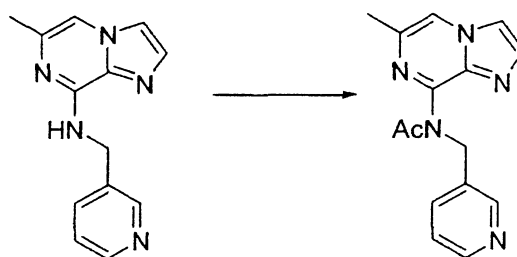
將來自製備實例 11 的產物 (1 當量)、3-(胺甲基)吡啶 (1.1 當量)、二異丙基乙胺 (20 當量) 與無水二噁烷之混合物在 90°C 及 N₂ 下攪拌 48 小時。將溶劑蒸發，並將殘餘物在以 CH₂Cl₂/MeOH/濃縮水性 NH₄OH 之矽膠上的管柱色層分離法純化。獲得純產物。

實例 17-20：



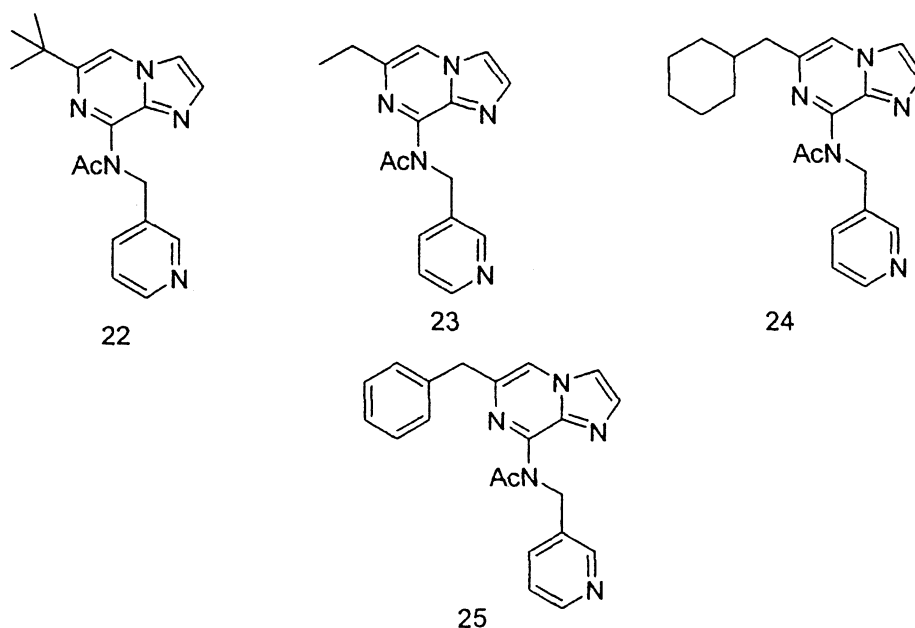
與製備實例 16 所述基本上相同的步驟製備這些化合物。

實例 21：



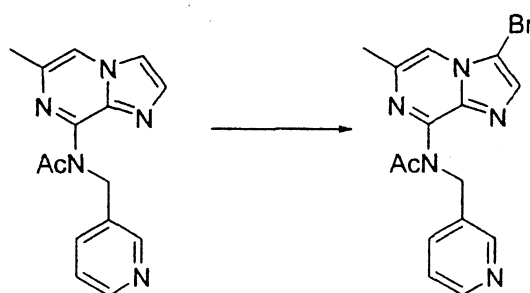
將來自製備實例的產物(1當量)、乙醯氯(3當量)、二異丙基乙胺(6當量)與無水1,2-二氯乙烷之混合物在 N_2 下回流24小時。將混合物倒入飽和水性 $NaHCO_3$ 中，以 CH_2Cl_2 萃取及將萃取物經 Na_2SO_4 乾燥。將溶劑蒸發，並將殘餘物在以 CH_2Cl_2 / $EtOAc$ 之矽膠上的管柱色層分離法純化，產生純產物。

實例 22-25：



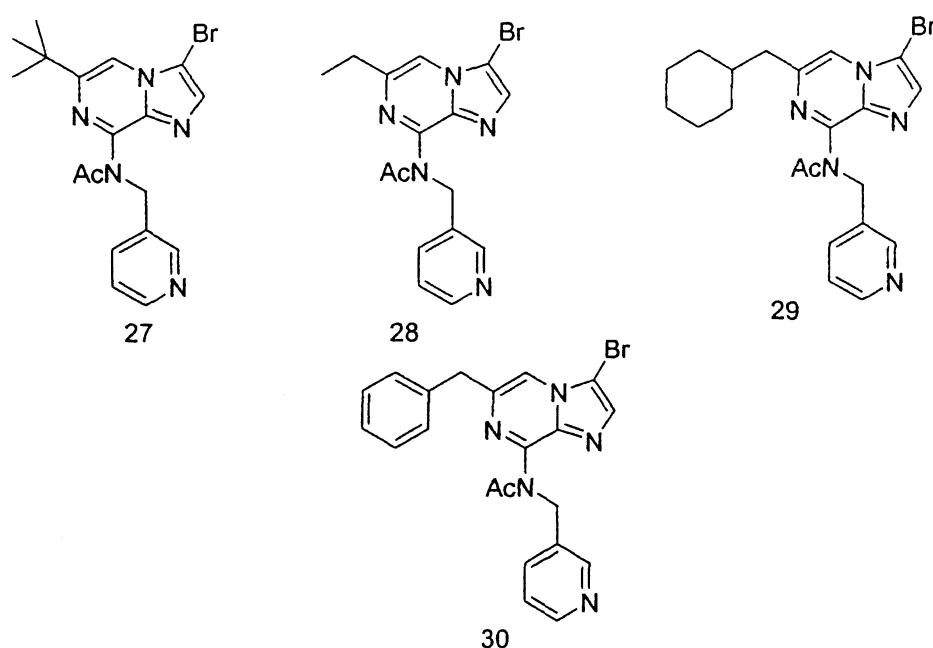
與製備實例21所述基本上相同的步驟製備這些化合物。

實例 26：



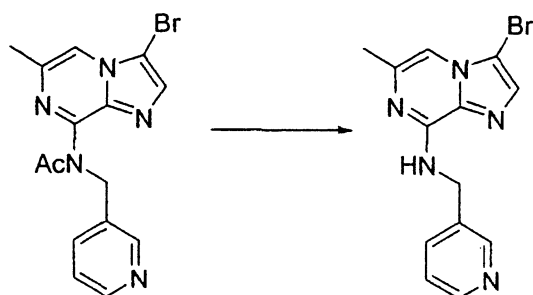
在無水 CH_3CN 中的 NBS (1 當量) 之溶液在 N_2 下加入在無水 CH_3CN 中來自製備實例的產物 (1 當量) 之攪拌溶液中。將混合物在 25°C 下攪拌 2 小時及接著將溶劑蒸發。在以 EtOAc/MeOH 之矽膠上的色層分離法供給產物。

實例 27-30：



與製備實例 26 所述基本上相同的步驟製備這些化合物。

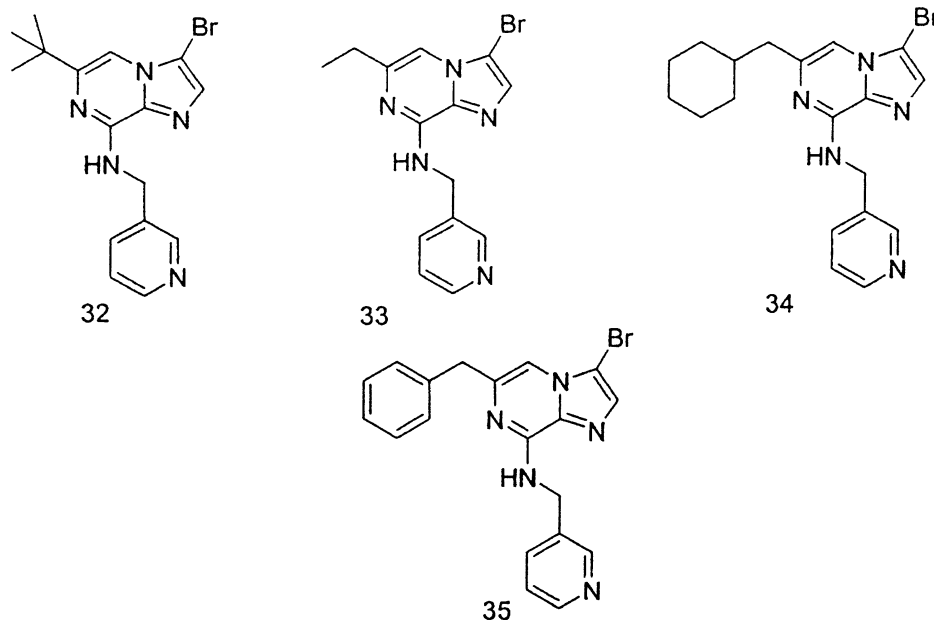
實例 31：



將在 MeOH 、1,2-二甲氧基乙烷及 H_2O 中來自製備實例的產物 (1 當量) 與碳酸鉀 (10 當量) 之混合物在 50°C 及 N_2 下攪拌 2 小時。接著加入 CH_2Cl_2 ，將混合物經 Na_2SO_4 乾燥及過濾。將溶劑蒸發，並將殘餘物在以 EtOAc/MeOH 之矽膠上的管柱色層

分離法純化，產生純產物。

實例 32-35：



與製備實例31所述基本上相同的步驟製備這些化合物。

檢定作用：可如以下所述進行本發明化合物的檢定作用。

桿狀病毒建構法：將週期素A及E以PCR選殖成pVL1393(加州拉后拉(La Jolla)之Pharmingen)，在胺基末端加入5個組胺酸殘基，允許在鎳樹脂上的純化作用。表現蛋白質具有約46 kDa(週期素E)及50 kDa(週期素A)之尺寸。將CDK2以PCR選殖成pVL1393，在羧基末端加入血球凝集素抗原決定部位標籤(YDVDPYAS)。表現蛋白質具有約34 kDa之尺寸。

酵素生產法：將表現週期素A、E與CDK2之重組體桿狀病毒以相同的多重感染劑量(MOI=5)經48小時共同感染成SF9細胞。在1000 RPM下以離心10分鐘收成細胞，接著將細胞片在冰上經30分鐘溶解在5倍細胞片體積的溶胞緩衝液中(該緩衝液包括50毫克分子量Tris pH 8.0、150毫克分子量NaCl、1%

NP40、1毫克分子量DTT及蛋白酶抑制劑(德國曼海姆(Mannheim)之Roche Diagnostics GmbH)。將溶胞液在15000 RPM下旋轉10分鐘，並保留上澄液。將5毫升鎳珠在溶胞緩衝液中(德國奇爾根(Qiagen)GmbH)清洗3次(對1公升SF9細胞而言)。將咪唑加入桿狀病毒上澄液中，成為20毫克分子之最終濃度，接著與鎳珠在4°C下培育45分鐘。將蛋白質以包括250毫克分子量咪唑之溶胞緩衝液溶離。將溶離液在包括50毫克分子量Tris pH 8.0、1毫克分子量DTT、10毫克分子量MgCl₂、100微克分子量原鈳酸鈉及20%甘油的2公升激酶緩衝液中經隔夜透析。將酵素整份貯存在-70°C下。

在活體外的激酶檢定：在以低蛋白質結合之96井平盤(紐約寇尼(Corning)之寇尼公司)中進行CDK2激酶檢定(或週期素A或E-依賴性)。將酵素在包括50毫克分子量Tris pH 8.0、10毫克分子量MgCl₂、1毫克分子量DTT及0.1毫克分子量原鈳酸鈉之激酶緩衝液中稀釋成50微克/毫升之最終濃度。在這些反應中所使用的基質係衍生自抗組蛋白抗體H1(來自英國安莫山(Amersham))之生物素化肽。將基質在冰上解凍及在激酶緩衝液中稀釋成2微克分子量。將化合物在10% DMSO中稀釋成預期濃度。對每一種激酶反應而言，將20微升之50微克/毫升酵素溶液(1微克酵素)與20微升之2微克分子量基質溶液混合，接著與在每一個井中的10微升稀釋化合物合併，以供測試。以加入50微升之2微克分子量ATP及0.1 μ Ci之³³P-ATP(來自英國安莫山)開始激酶反應。允許反應在室溫下進行1小時。以加入包括0.1% Triton X-100、1毫克分子量ATP

、5毫克分子EDTA及5毫克/毫升以抗生蛋白鏈菌素塗佈之SPA珠(來自英國安莫山)之200微升終止緩衝液經15分鐘終止反應。接著使用Filtermate萬能的捕獲器(帕卡德/鉑金艾爾默生物科技(Packard/Perkin Elmer Life Sciences))將SPA珠捕獲在96-井GF/B過濾盤上(帕卡德/鉑金艾爾默生物科技)。以2克分子量NaCl清洗珠兩次及接著以具有1%磷酸之2克分子量NaCl清洗珠兩次，以消除非特異性信號。接著使用TopCount 96井液體閃爍計數器(來自帕卡德/鉑金艾爾默生物科技)測量放射活性信號。

IC₅₀測定：自每次重複的8點連續的抑制化合物稀釋劑產生的抑制數據作出劑量反應曲線圖。以化合物濃度對以未治療之樣品的CPM除以治療之樣品的CPM計算的激酶活性%作圖。為了產生IC₅₀值(使用上述檢定的週期素A或週期素E)，接著將劑量反應曲線配合標準的S型曲線，並以非線性回歸分析得到IC₅₀值。

雖然已連同以上所述特殊的具體實施例說明本發明，但是那些一般熟悉本技藝的人會明白許多其替換實例、修改實例及其它變化實例。計劃將所有的這些替換實例、修改實例及變化實例落在本發明的精神及範圍內。

伍、中文發明摘要：

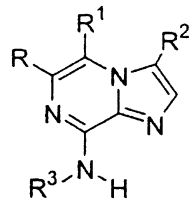
在許多具體實施例中，本發明係提供一種新穎類別之作為週期素依賴性激酶抑制劑之咪唑并[1,2-a]吡嗪化合物、製備這些化合物的方法、包括一或多種這些化合物之醫藥組合物、製備含有一或多種這些化合物之醫藥調配物的方法、以及使用這些化合物或醫藥組合物治療、預防、抑制或改善一或多種與CDK有關連之疾病的方法。

陸、英文發明摘要：

In its many embodiments, the present invention provides a novel class of imidazo[1,2-a]pyrazine compounds as inhibitors of cyclin dependent kinases, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions containing one or more such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more such compounds, and methods of treatment, prevention, inhibition, or amelioration of one or more diseases associated with the CDKs using such compounds or pharmaceutical compositions.

拾、申請專利範圍：

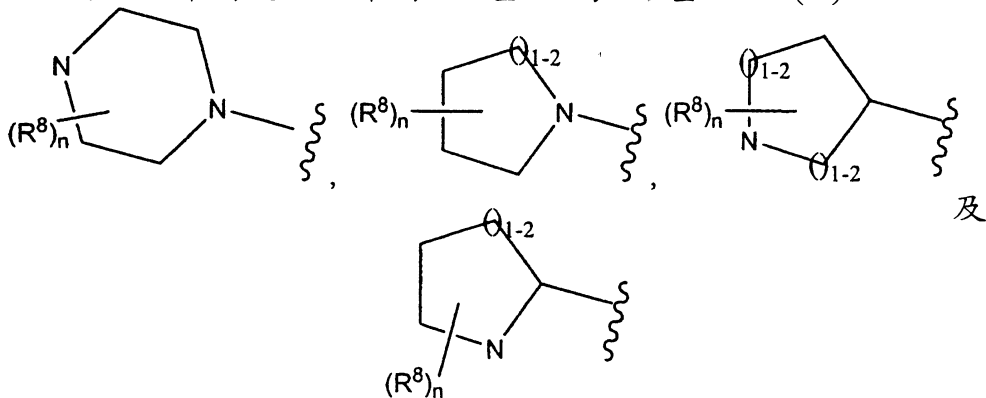
1. 一種以結構式代表的化合物



式 III

其中：

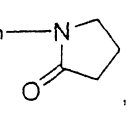
R係選自由烷基、CF₃、雜芳基、雜芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環烷基、芳烷基、-C(O)R⁷、

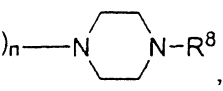
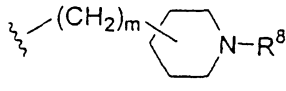


所組成的群組，其中每一個該烷基、雜芳基、芳烷基、環烷基、雜環基及雜環基部份其結構係如以上剛以R所示者可以未經取代或視需要獨立以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、環烷基、CF₃、CN、-OCF₃、-OR⁶、-C(O)R⁷、-NR⁵R⁶、-C(O₂)R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-(CHR⁵)_nOR⁶、-SR⁶、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NR⁵R⁶、-N(R⁵)S(O₂)R⁷、-N(R⁵)C(O)R⁷及-N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶所組成的群組；

R¹係H、鹵素或烷基；

R²係選自由H、鹵素、CN、環烷基、雜環基、炔基及-CF₃所組成的群組；

R^3 係選自由芳基 (除了苯基之外)、雜芳基 (除了呋喃基之外)、雜環基、 $-(CHR^5)_n$ - 雜芳基、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CHR^5)_n$ -

$-(CHR^5)_n$ -及 所組成的群組，其中每一個該芳基、雜芳基及雜環基可以未經取代或視需要以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 所組成的群組，其先決條件係當 R^3 係 $-(CHR^5)_n$ - 雜芳基時，則 R^2 可以另外係烷基；

R^5 係 H 或烷基；

R^6 係選自由 H、烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基所組成的群組，其中每一個該烷基、雜芳烷基、芳基、雜芳基及芳烷基可以未經取代或視需要以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ 所組成的群組；

R^7 係選自由烷基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基所組成的群組，其中每一個該烷基、雜芳烷基、芳基、雜芳基及芳烷基可以未經取代或視需要以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素

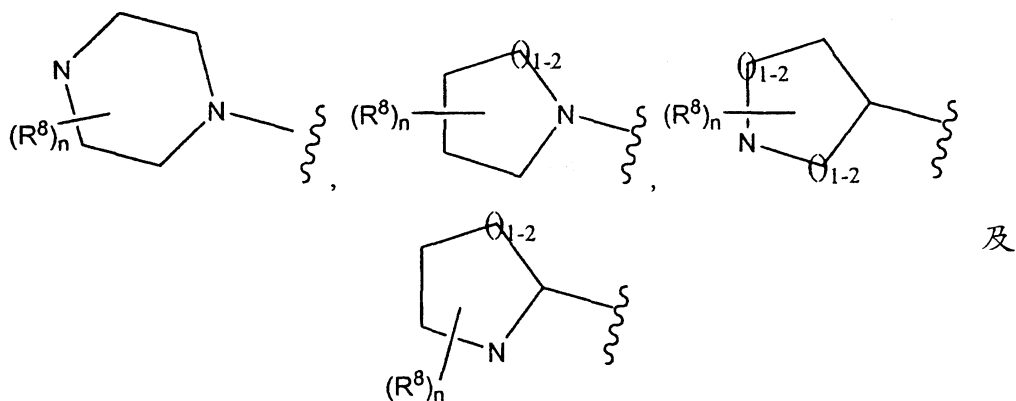
、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 所組成的群組；

R^8 係選自由 R^6 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 及 $-(\text{CH}_2)\text{-芳基}$ 所組成的群組；

m 係0至4；及

n 係1-4。

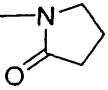
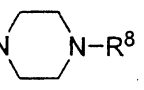
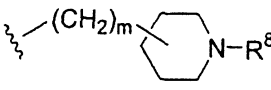
2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R 係選自由烷基、雜芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環烷基、芳烷基、



所組成的群組，其中以上 R 所示之每一個該烷基、雜芳基、環烷基、芳烷基、雜環基及雜環基部份可以未經取代或視需要獨立以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、環烷基、 CF_3 、 CN 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 所組成的群組；

R^1 係 H 或鹵素；

R^2 係選自由H、鹵素、環烷基、CN、炔基及 $-CF_3$ 所組成的群組；

R^3 係選自由芳基、雜芳基、雜環基、 $-(CHR^5)_n$ -雜芳基、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-(CHR^5)_n$ -、 $-(CHR^5)_n$ -、所組成的

群組，其中每一個該芳基、雜芳基及雜環基可以未經取代或視需要以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、CN、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-S(O_2)R^5$ 及 $-N(R^5)C(O)R^7$ 所組成的群組；

R^5 係H或低碳烷基；

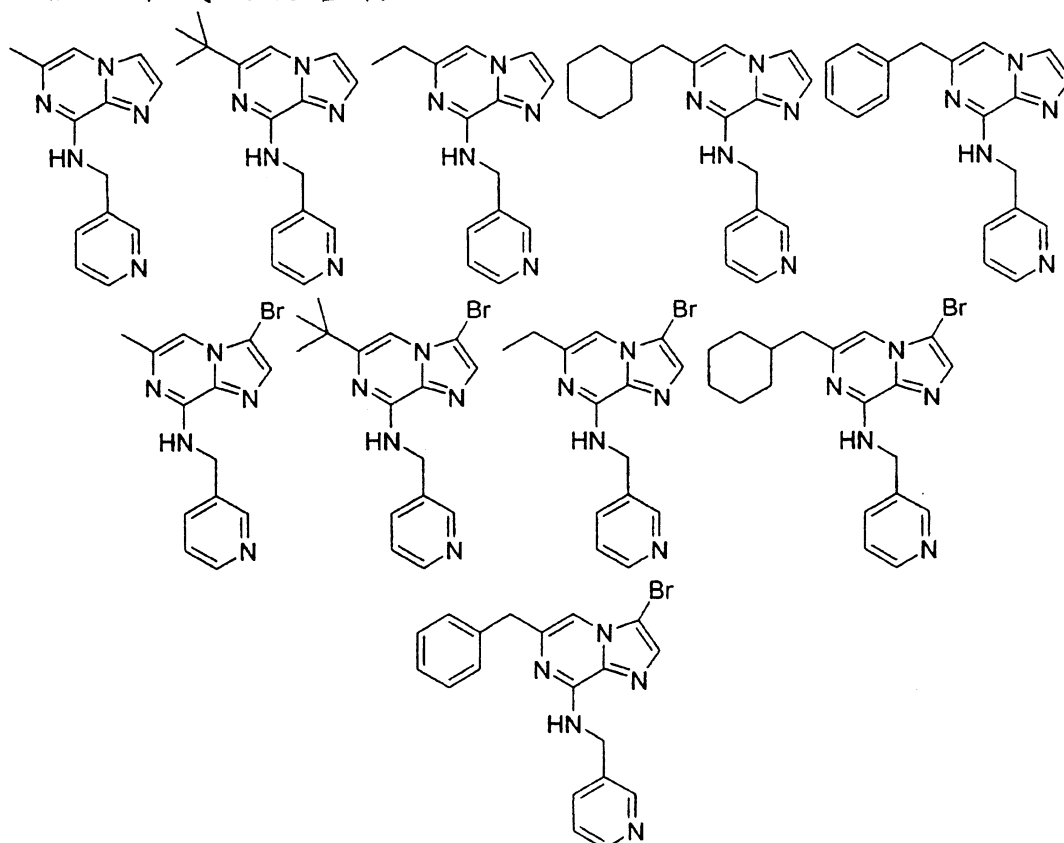
m係0至2；及

n係1至3。

3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中R係烷基、芳烷基或環烷基烷基。
4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中R係選自由甲基、乙基、三級-丁基、環己基甲基、苄基及苯乙基所組成的群組。
5. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^1 係H。
6. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^1 係甲基。
7. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^2 係H、F、Cl、Br或I。
8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中 R^2 係Br。
9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中 R^3 係(吡啶-2-基)

甲基、(吡啶-3-基)甲基、(吡啶-4-基)甲基、噻吩-2-基或噻吩-3-基，其中該吡啶基及噻吩基可以未經取代或視需要獨立以一或多個可以相同或不相同的部份取代，每一部份係獨立選自由F、Cl、Br、CF₃、低碳烷基、甲氧基及CN所組成的群組。

10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中R³係(吡啶-2-基)甲基。
11. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中R³係(吡啶-3-基)甲基。
12. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中R³係(吡啶-4-基)甲基。
13. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中m係0。
14. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中n係1。
15. 一種如下式之化合物：



或其在醫藥上可接受之鹽或媒合物。

16. 一種用於抑制一或多種週期素依賴性激酶之醫藥組合物，其包含有效治療劑量的至少一種如申請專利範圍第1項之化合物與至少一種在醫藥上可接受之載體。
17. 一種用於治療一或多種與週期素依賴性激酶有關連之疾病的醫藥組合物，其包含有效治療劑量的至少一種如申請專利範圍第1項之化合物與至少一種在醫藥上可接受之載體。
18. 根據申請專利範圍第17項之醫藥組合物，其中該週期素依賴性激酶係CDK2。
19. 根據申請專利範圍第17項之醫藥組合物，其中該週期素依賴性激酶係以促細胞分裂劑活化之蛋白激酶(MAPK/ERK)。
20. 根據申請專利範圍第17項之醫藥組合物，其中該週期素依賴性激酶係糖原合成酶激酶3(GSK3 β)。
21. 根據申請專利範圍第17項之醫藥組合物，其中該疾病係選自由以下所組成之群：

膀胱癌、乳癌、直腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、食道癌、膽囊癌、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、攝護腺癌及皮膚癌(包括鱗狀細胞瘤)；

白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性淋巴性白血病、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、髮狀細胞淋巴瘤及巴奇氏惡性淋巴瘤；

急性和慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良徵候群及前

骨髓細胞白血病；

纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；

星狀細胞瘤、神經細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；

黑色素細胞瘤、精母細胞瘤、畸胎瘤、骨瘤、著色性乾皮病、角化棘皮瘤、甲狀腺濾泡癌及卡波西氏肉瘤。

22. 一種用於治療一或多種與週期素依賴性激酶有關連之疾病的醫藥組合，其包含

第一種化合物之劑量，其係一種如申請專利範圍第1項之化合物或其在醫藥上可接受之鹽或媒合物；及

至少一個第二種化合物之劑量，該第二種化合物係抗癌劑；

其中以第一種化合物及該第二種化合物之劑量得到療效。

23. 根據申請專利範圍第22項之醫藥組合，其進一步包含照射治療法。

24. 根據申請專利範圍第22項之醫藥組合，其中該抗癌劑係選自由細胞抑制劑、順氯氮鉑、阿霉素、剋癌易、紅豆杉醇、順鉑、CPT-11、伊利替康、刊普托斯塔、托波替康、紫杉醇、歐洲紫杉醇、埃波霉素、三苯氧胺、5-氟尿嘧啶、氮甲蝶呤、5FU、帝蒙柔羅麥德、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、艾瑞沙、塔西伐、EGFR的抗體、格里維克、內含子、ara-C、亞德里亞霉素、環磷醯胺、吉西它賓、尿嘧啶氮芥、氮芥、異環磷醯胺、美法蘭、苯丁酸氮芥、皮波伯曼、三乙撐蜜胺、三

乙撐硫代磷酸鹽胺、白消安、卡幕司他汀、路幕司他汀、鏈脲佐菌素、達卡巴嗪、氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、氟達拉賓磷酸鹽、奧沙利鉑、琉可維瑞、ELOXATIN™、潘托司他汀、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛、博萊霉素、放線霉素、道諾紅菌素、阿霉素、表阿霉素、伊達比辛、光神霉素、脫氧肋間型霉素、絲裂霉素-C、L-天冬氨酸酶、替尼泊苷17 α -炔雌二醇、二乙基己烯雌酚、甾酮、脫氫可的松、氟甲甾酮、拓莫斯丹諾酮丙酸鹽、甾內酯、甲地孕酮醋酸鹽、甲基脫氫皮醇、甲基甾酮、脫氫皮醇、氫羥脫氫皮醇、氫烯雌醚、羥基孕激素、胺格魯米德、雌莫司汀、甲孕酮醋酸鹽、琉普利德、氟塔麥德、托瑞米芬、固色林、順氯氬鉑、卡鉑、羥基脲、安吖啶、普卡巴嗪、米托坦、米托杉酮、左美素、納維賓、CPT-11、安納退唑、來退唑、凱普西塔賓、瑞羅杉芬、拓羅山芬或六甲基蜜胺所組成的群組。

25. 一種醫藥組合物，其包含有效治療劑量的至少一種如申請專利範圍第1項之化合物與至少一種在醫藥上可接受之載體。
26. 根據申請專利範圍第25項之醫藥組合物，其另外包含一或多種選自由細胞抑制劑、順氯氬鉑、阿霉素、剋癌易、紅豆杉醇、順鉑、CPT-11、伊利替康、刊普托斯塔、托波替康、紫杉醇、歐洲紫杉醇、埃波霉素、三苯氧胺、5-氟尿嘧啶、氮甲蝶呤、5FU、帝蒙柔羅麥德、環磷醯

胺)、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、艾瑞沙、塔西伐、EGFR的抗體、格里維克、內含子、ara-C、亞德里亞霉素、環磷醯胺、吉西它賓、尿嘧啶氮芥、氮芥、異環磷醯胺、美法蘭、苯丁酸氮芥、皮波伯曼、三乙撐蜜胺、三乙撐硫代磷酸醯胺、白消安、卡幕司他汀、路幕司他汀、鏈脲佐菌素、達卡巴阱、氟脫氧尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、氟達拉賓磷酸鹽、潘托司他汀、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛、博萊霉素、放線霉素、道諾紅菌素、阿霉素、表阿霉素、伊達比辛、光神霉素、脫氧肋間型霉素、絲裂霉素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷17 α -炔雌二醇、二乙基己烯雌酚、羰酮、脫氫可的松、氟甲羰酮、拓莫斯丹諾酮丙酸鹽、羰內酯、甲地孕酮醋酸鹽、甲基脫氫皮醇、甲基羰酮、脫氫皮醇、氫羰脫氫皮醇、氟烯雌醚、羰基孕激素、胺格魯米德、雌莫司汀、甲孕酮醋酸鹽、琉普利德、氟塔麥德、托瑞米芬、固色林、順氟氬鉑、卡鉑、羰基脲、安吡啶、普卡巴阱、米托坦、米托杉酮、左美素、納維賓、CPT-11、安納退唑、來退唑、凱普西塔賓、瑞羅杉芬、拓羅山芬或六甲基蜜胺所組成的群組之抗癌劑。

27. 一種純化型式的如申請專利範圍第1項之化合物。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

