

發明專利說明書

200412966

(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：92124350

※申請日期：92-9-3

※IPC 分類：

A61K $\rightarrow$ 5/50
C07D 487/04
A61P $\rightarrow$ 5/50

壹、發明名稱：(中文/英文)

作為週期素倚賴性激酶抑制劑之新穎吡唑并嘧啶

NOVEL PYRAZOLOPYRIMIDINES AS CYCLIN DEPENDENT
KINASE INHIBITORS

貳、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美商先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

2. 美商法瑪柯培亞公司

PHARMACOEPIA, INC.

代表人：(中文/英文)

1. 艾德華 H. 梅哲

EDWARD H. MAZER

2. 麥克 G. 拉納漢

MICHAEL G. LENAHAH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 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, U.S.A.

2. 美國新澤西州克蘭貝瑞市東公園大道 3000 號

3000 EASTPARK BOULEVARD, CRANBURY, NEW JERSEY,
08512, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1. 2. 均美國 U.S.A.

參、發明人：(共 12 人)

姓 名：(中文/英文)

1.提姆斯 J. 古茲

TIMOTHY J. GUZI

2.卡蜜爾 普拉奇

KAMIL PARUCH

3.麥克 P. 多懷爾

MICHAEL P. DWYER

4.羅納多 J. 多爾

RONALD J. DOLL

5.威雅爾 曼普爾 吉拉加威拉漢

VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN

6.恰德 肯特森

CHAD KNUTSON

7.布萊恩 麥克基崔克

BRIAN MCKITTRICK

8.勞倫斯 W. 迪拉德

LAWRENCE W. DILLARD

9.威恩 D. 崔恩

VINH D. TRAN

10.建 明 希

ZHEN MIN HE

11.雷 安東尼 詹姆斯

RAY ANTHONY JAMES

12.涵宋 朴

HAENGSOON PARK

住居所地址：(中文/英文)

1.美國新澤西州恰森市紅路 48 號

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

2.美國新澤西州蓋爾晤德市第三大道 20 號

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

3.美國新澤西州史卡奇普蘭斯市凱薩琳街 235 號

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

- 4.美國新澤西州康文特車站市康寇德路 8 號
8 CONCORD LANE, CONVENT STATION, NEW JERSEY 07960,
U.S.A
- 5.美國新澤西州派西潘尼市曼波晤德道 10 號
10 MAPLEWOOD DRIVE, PARSIPPANY, NEW JERSEY 07054,
U.S.A.
- 6.美國新澤西州蓋爾晤德市珊德爾街 10 號
10 CEDAR STREET, GARWOOD, NEW JERSEY 07027, U.S.A.
- 7.美國新澤西州新威儂市米爾布魯克路
MILLBROOK ROAD, NEW VERNON, NEW JERSEY 07976,
U.S.A.
- 8.美國新澤西州史奇曼市春山路 278 號
278 SPRING HILL ROAD, SKILLMAN, NEW JERSEY 08558,
U.S.A.
- 9.美國加州泉水谷市懷恩曼斯特街 17374 號
17374 WINEMAST STREET, FOUNTAIN VALLEY,
CALIFORNIA 92708, U.S.A.
- 10.美國新澤西州普林斯頓市潘尼羅伊廣場 5 號
5 PENNYROYAL COURT, PRINCETON, NEW JERSEY 08540,
U.S.A.
- 11.美國賓州布里斯多市拉克利夫街 1036 號
1036 RADCLIFFE STREET, BRISTOL, PENNSYLVANIA 19007,
U.S.A.
- 12.美國新澤西州普蘭斯鮑羅市坦曼羅道 8910 號
8910 TAMARRON DRIVE, PLAINSBORO, NEW JERSEY 08536,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|-------------|----------------|
| 1.3.~11.均美國 | U.S.A. |
| 2.捷克 | CZECH REPUBLIC |
| 12.南韓 | KOREA |

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 04 日； 60/408,182

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 04 日； 60/408,182

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】

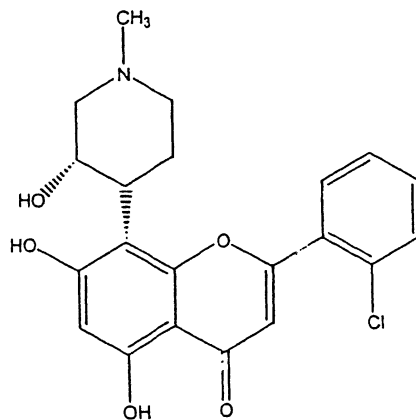
本發明有關可作為蛋白質激酶抑制劑之吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物、含此化合物之醫藥組合物、及使用此化合物或醫藥組合物治療例如癌症、發炎、關節炎、病毒疾病、神經退化疾病如阿茲海默氏(Alzheimer's)疾病、心臟血管疾病及真菌疾病之治療方法。本申請案主張2002年9月4日申請之美國專利臨時申請號60/408,182之優先權。

【先前技術】

週期素倚賴性激酶(CDKs)為絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶，其為細胞週期及細胞增殖背後之驅動力。個別CDK's如CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6及CDK7、CDK8及類似物在細胞週期漸進中扮演不同角色且可歸類為G1、S或G2M期酵素。非控制之增殖作用為癌細胞之檢驗節記且在許多重要實心瘤中高頻率發生CDK功能錯調節。CDK2及CDK4由於其活性在廣泛種類之人類癌症中經常錯調節而特別受到注意。CDK2活性對細胞週期由G1其漸進至S期而言為必須者，且CDK2為G1檢核點之重要成分之一。檢核點作用為維持細胞週期事件之適當順序且使細胞對傷害或對增殖訊號反應，同時在癌細胞中喪失適當之檢核點控制造成腫瘤形成。該CDK2路徑以腫瘤抑制劑功能(如p52、RB及p27)及癌基因活化作用(週期素E)之程度影響腫瘤形成。許多報導已證明CDK2之輔活化劑(週期素E)及抑制劑(p27)兩者分別於乳癌、結腸炎、非小細胞肺癌、胃癌、

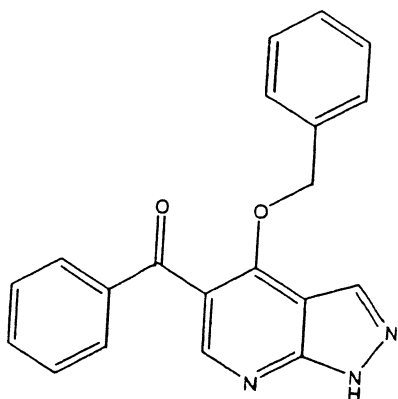
前列腺癌、膀胱癌、非-荷葛金(non-Hodgkin's)淋巴瘤、卵巢癌及其他癌症中過度表現或表現不足。它們的改變表現已顯示與增加之CDK2活性量及不良之總存活率有關。此觀察使CDK2及其調節路徑為近年來發展之必要標的，數種腺苷5'-三磷酸酯(ATP)競爭性小有機分子以及肽於文獻中已報導作為有潛力治療癌症之CDK抑制劑。US 6,413,974第1欄第23行-第15欄第10行提供對各種CDKs及其與各種癌症關聯性之良好描述。

CDK抑制劑為已知。例如黃素比多醇(flavopiridol)(式I)為目前經歷人類臨床試驗之非選擇性CDK抑制劑。A.M. Sanderowicz等人, J. Clin. Oncol. (1998)16, 2986-2999。



式 I

其他已知之CDKs之抑制劑包含例如歐樂姆辛(olomoucine)(J. Vesely等人, Eur. J. Biochem., (1994)224, 771-786)及羅可維汀(rocsovitine)(I. Meijer等人, Eur. J. Biochem., (1997)243, 527- 536)。US 6,107,305描述某種吡唑并[3,4-b]吡啶化合物為CDK抑制劑。該'305專利之例舉化合物具有式II：



式 II

K.S. Kim 等人, J. Med. Chem. 45(2002) 3905-3927 及 WO 02/10162 揭示某種胺基噻唑化合物為 CDK 抑制劑。

吡唑并嘧啶為已知。例如 WO 92/18504、WO 02/50079、WO 95/35298、WO 02/40485、EP 94304104.6、EP 0628559(相當於 US 專利 5,602,136; 5,602,137 及 5,571,813)、US 6,383,790、Chem. Pharm. Bull., (1999)47, 928、J. Med. Chem., (1997)20, 296、J. Med. Chem., (1976)19, 517 及 Chem. Pharm. Bull., (1962)10 620 揭示各種吡唑并嘧啶。

仍需要一種新穎化合物、調配物、治療方法以治療與 CDKs 有關之疾病及失調。因此，本發明之目的係提供一種可用以治療或預防或舒緩此疾病及失調之化合物。

【發明內容】

許多具體例中，本發明提供作為週期素倚賴性激酶之抑制劑之新一類吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物、製備此化合物之方法、含一或多種此化合物之醫藥組合物、製備包括一或多種此化合物之醫藥調配物之方法、及使用此化合物或醫

藥組合物治療、預防、抑制或舒緩與CDKs有關之一或多種疾病之方法。

一方面，本發明揭示一種化合物、或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑化物，該化合物具有式III所示通式：

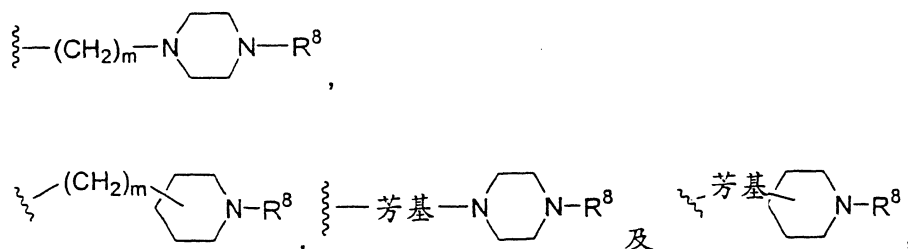


式 III

其中：

Q係選自 $-S(O_2)NR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^6R^7-$ 及 $-C(O)OR^7-$ 所成之組群；

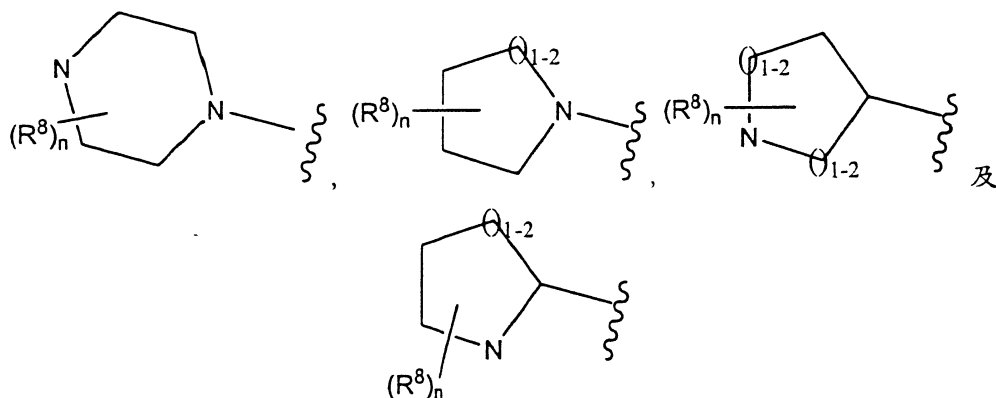
R^2 係選自由 R^9 、烷基、炔基、炔基烷基、環烷基、 $-CF_3$ 、 $-C(O_2)R^6$ 、芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、經1-6個 R^9 基取代之烷基(該 R^9 基可相同或不同且各 R^9 基係獨立選擇)、



其中 R^2 之上述定義中該芳基可為未經取代或視情況經一或多個基團取代，該基團可相同或不同且獨立選自由鹵素、CN、 $-OR^5$ 、 SR^5 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CF}_3$ 、烷基、芳基及 OCF_3 所組成之組群；

R^3 係選自由下列所組成之組群：H、鹵素、烷基、炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、



其中 R^3 之該烷基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基及對上述 R^3 剛顯示之結構之雜環基團各可經或視情況可獨立經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自由下列所組成之組群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 CN 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ；

R^4 為H、鹵基或烷基；

R^5 為H或烷基；

R^6 係選自由H、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基所組成之組群，其中該烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、

雜芳基及雜芳基烷基可為未經取代或視情況經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ；

R^{10} 係選自由H、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基所組成之組群，其中該烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基可為未經取代或視情況經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ；

或視情況(i)基團 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 中之 R^5 及 R^{10} 或(ii)基團 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 中之 R^5 及 R^6 可一起形成環烷基或雜環基基團，該環烷基或雜環基基團各為未經取代或視情況獨立經一或多個 R^9 基取代；

R^7 係選自由烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基所組成之組群，其中 R^7 之該烷基、環烷基、雜芳基烷基、芳基、雜芳基及芳基烷基可為未經取代或視情況獨立經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立

選自下列所組成之組群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ；

R^8 係選自由 R^6 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 所組成之組群；

R^9 係選自鹵素、 CN 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ；

m 為0至4；及

n 為1至4。

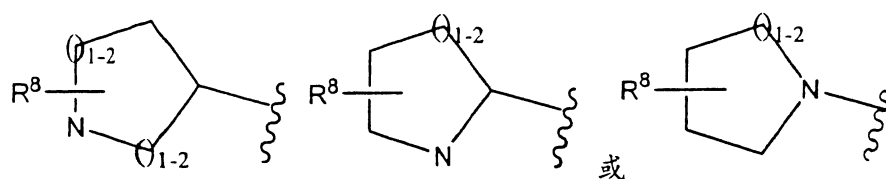
式III化合物可作為蛋白酶激酶抑制劑且可用以治療及預防增殖性疾病例如癌症、發炎及關節炎。其亦可用於治療神經退化疾病如阿茲海默氏(Alzheimer's)疾病、心臟血管疾病、病毒疾病及真菌疾病。

【實施方式】

一具體例中，本發明揭示由結構式III所示之吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物，或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中各種基團如前述定義。

另一具體例中， R^2 為鹵素、 CF_3 、 CN 、低碳烷基、 $-\text{OR}^6$ 、環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^6$ 、芳基或雜芳基。

另一具體例中， R^3 為H、鹵素、低碳烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、雜環基烷基、環烷基烷基、



其中該烷基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基為未經取代或視情況獨立經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：鹵素、 CF_3 、 OCF_3 、低碳烷基、 CN 及 OR^5 。

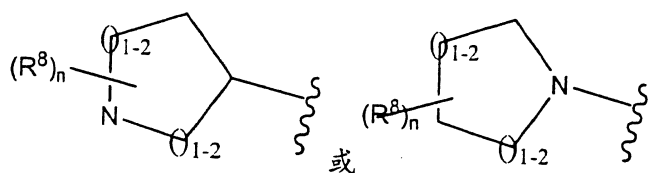
另一具體例中， R^4 為 H 或低碳烷基。

另一具體例中， R^5 為 H 或低碳烷基。

另一具體例中， m 為0至2。

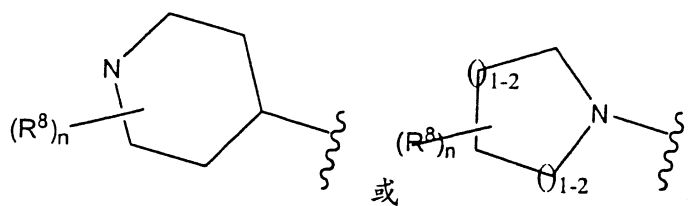
又一具體例中， R^2 為鹵素、 CF_3 、 CN 、環丙基、低碳烷基、芳基、 CH_2OR^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 或 $-\text{OR}^6$ 。

又一具體例中， R^3 為 H 、低碳烷基、環烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、芳基、雜芳基、環烷基烷基、



其中各該低碳烷基、環烷基、雜芳基及芳基為未經取代或視情況獨立經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自鹵素、 CF_3 、低碳烷基、 OMe 及 CN 。

另一具體例中， R^3 為：



另一具體例中， R^4 為H。

另一具體例中， R^5 為H。

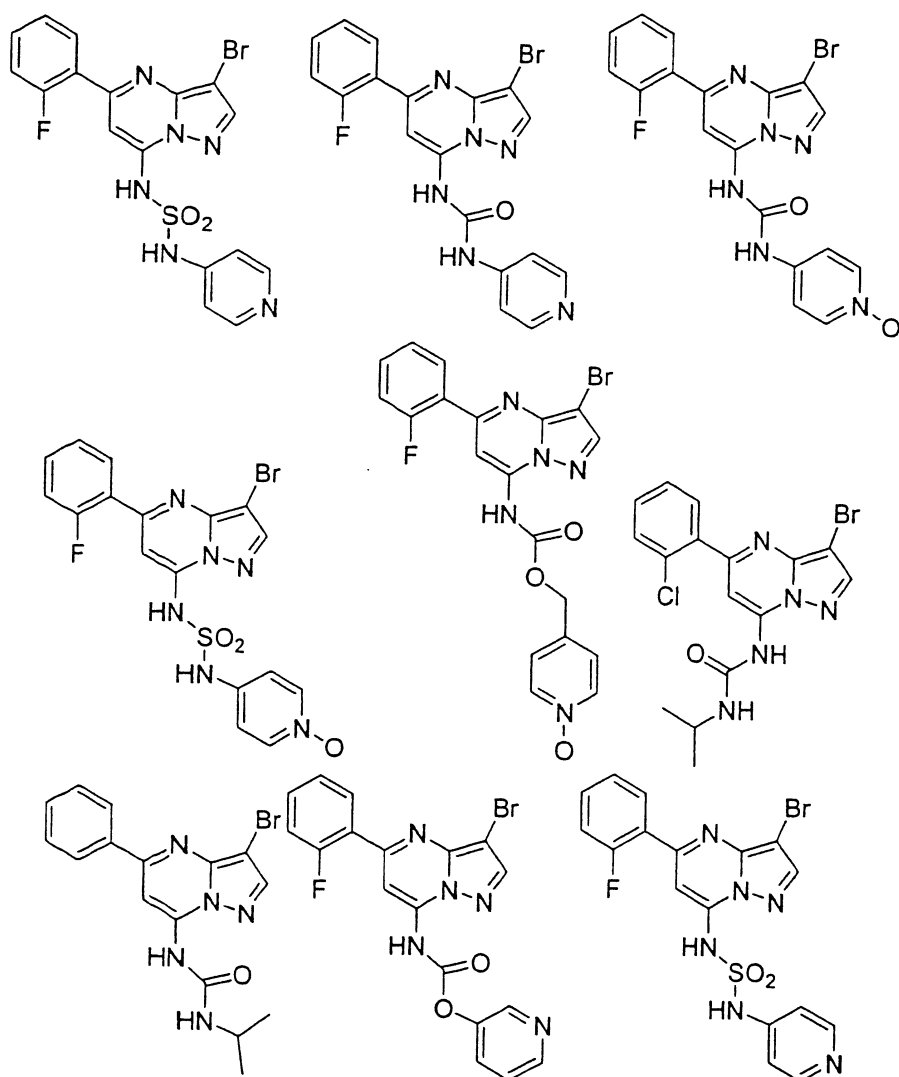
另一具體例中， R^8 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

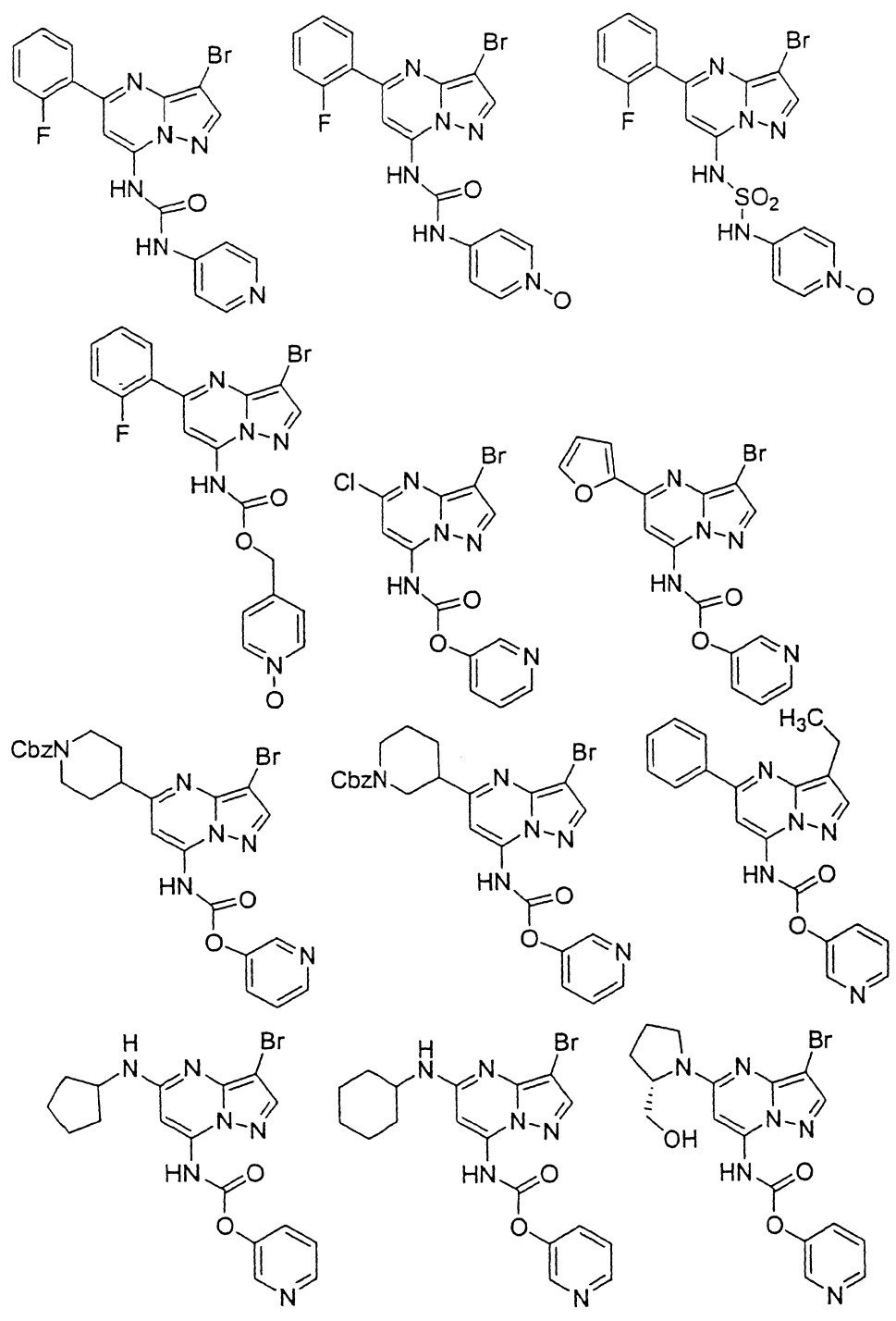
另一具體例中， m 為0。

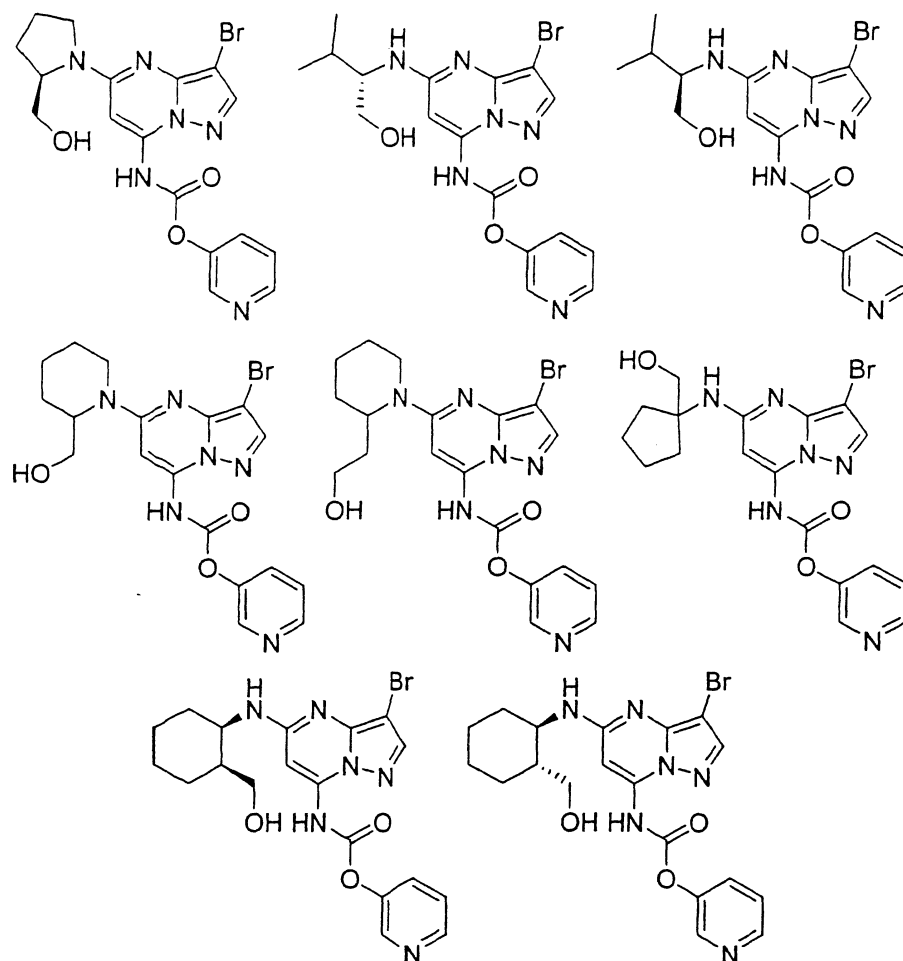
另一具體例中， n 為1或2。

本發明化合物群示於表1。

表1







上述及整個揭示中所用之下列名詞除非另有說明，否則應了解為具有下列意義：

"病患"包含人類及動物。

"哺乳類"意指人類及其他哺乳類動物。

"烷基"意指可為直鏈或分支且在鏈中包括約1至約20個碳原子之脂族烴基。較佳之烷基在鏈中含約1至約12個碳原子。更佳之烷基在鏈中含約1至約6個碳原子。分支意指一或多個低碳烷基如甲基、乙基或丙基鍵結至直鏈烷基鏈上。"低碳烷基"意指鏈中含約1至約6個碳原子且可為直鏈或分支之基。"經取代烷基"意指該烷基可經一或多個可相

同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自鹵基、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-烷基所組成之組群。適宜烷基之非限制性實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基及第三丁基。

"炔基"意指含至少一個碳-碳參鍵且可為直鏈或分支且在鏈中包括約2至約15個碳原子之脂族烴基。較佳之炔基在鏈中具有約2至約12個碳原子；且更好鏈中含約2至約4個碳原子。分支意指一或多個低碳烷基如甲基、乙基或丙基鍵結至直鏈炔基鏈上。"低碳炔基"意指鏈中約2至約6個碳原子且可為直鏈或分支之基。適宜炔基之非限制性實例包含乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。"經取代炔基"意指炔基可經一或多個可相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自烷基、芳基及環烷基所組成之組群。

"芳基"意指包括約6至約14個碳原子、較好約6至約10個碳原子之芳族單環或多環系統。該芳基可視情況經一或多個可相同或不同且如本文定義之"環系統取代基"所取代。適宜芳基之非限制性實例包含苯基及萘基。

"雜芳基"意指包括約5至約14個環原子、較好約5至約10個環原子且其中一或多個環原子為非碳之元素例如氮、氧或硫之單獨或組合狀況之芳族單環或多環系統。較好雜芳基含約5至約6個環原子。該"雜芳基"可視情況經一或多個可相同或不同且如本文定義之"環系統取代基"取代。雜芳基命名前之字首氮雜、氧雜或硫雜分別意指存在有至少一

個氮、氧或硫原子作為環原子。雜芳基之氮原子可視情況氧化成對應之N-氧化物。適宜雜芳基之非限制性實例包含吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、噻啶基、異噻唑基、異噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、噻吩基、喹啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吲哚基、氮雜吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、噻唑啉基、噻吩并噻啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吲哚基、1,2,4-三唑基、苯并噻唑基等。

"芳烷基"或"芳基烷基"意指芳基-烷基-, 其中芳基及烷基如前述。較佳之芳烷基包括低碳烷基。適宜芳烷基之非限制實例包含苄基、2-苯乙基及萘基甲基。經由烷基與母基團鍵結。

"烷基芳基"意指烷基-芳基, 其中烷基及芳基如前述。較佳之烷基芳基包括低碳烷基。適宜烷基芳基之非限制實例為甲苯基。經由芳基與母基團鍵結。

"環烷基"意指包括約3至約10個碳原子, 較好約5至約10個碳原子之非芳族單-或多環系統。較佳之環烷基烷含有約5至約7個環原子。環烷基可視情況經一或多個"環系統取代基"取代, 其可相同或不同且如前述定義。適宜單環環烷基之非限制實例包含環丙基、環戊基、環己基、環庚基等。適宜多環環烷基之非限制實例包含1-十氫萘基、原冰片基、金剛烷基等。

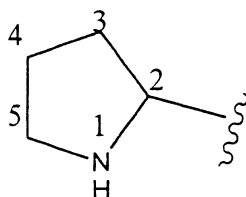
"鹵素"意指氟、氯、溴或碘。較佳為氟、氯及溴。

"環系統取代基"意指附接至芳族或非芳族環系統之取代基，其可置換在例如環系統所提供之氮上。環系統取代基可相同或不同，各獨立選自芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、烷基雜芳基、羥基、羥基烷基、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、芳烷基羰基、烷基磺鹽基、芳基磺鹽基、雜芳基磺鹽基、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、 Y_1Y_2N -、 Y_1Y_2N -烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)$ -及 $Y_1Y_2NSO_2$ -，其中 Y_1 及 Y_2 可相同或不同且獨立選自氫、烷基、芳基及芳烷基所成之組群。

"雜環基"意指包括約3至約10個環原子，較好約5至約10個環原子之非芳族飽和單環或多環系統，其中環系統中一或多個原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫(單獨或組合)。環系統中不存在相鄰氧及/或硫原子。較佳之雜環基含有約5至約6個環原子。雜環基名稱之字首氮雜、氧雜或硫雜分別意指存在有氮、氧或硫原子作為環原子。雜環基環中任何-NH可以經保護方式存在例如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基等；此經保護基團亦視為本發明之一部分。該雜環基可視情況經一或多個"環系統取代基"取代，其可相同或不同且如本文定義。雜環基之氮或硫原子可視情況氧化成對應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適宜單環雜環基環之非限制實例包含派啞基、吡咯啞基、哌咭基、嗎咭基、硫嗎咭基、噻唑啞基、1,4-二氧環己基、四氫呋喃基、

四氫噻吩基等。

需注意本發明之含雜原子之環系統中，在相鄰於N、O或S之碳原子上無羥基且在相鄰其他雜原子之碳上無N或S基。因此，例如，下列環中：



-OH基不直接鍵結至標記為2及5之碳上。

"炔基烷基"意指炔基-烷基-，其中炔基及烷基如前述。較佳之炔基含有低碳炔基及低碳烷基。經由烷基鍵結至母基團上。適宜炔基烷基之非限制實例包含炔丙基甲基。

"雜芳烷基"意指雜芳基-烷基-，其中該雜芳基及烷基如前述。較佳之雜芳烷基含有低碳烷基。適宜芳烷基之非限制實例包含吡啶基甲基及喹啉-3-基甲基。經烷基鍵結至母基團上。

"羥基烷基"意指HO-烷基-，其中烷基如前述。較佳之羥基烷基含低碳烷基。適宜羥基烷基之非限制實例包含羥基甲基及2-羥基乙基。

"醯基"意指H-C(O)-、烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-基，其中各種基如前述。經由該羰基鍵結至母基團。較佳之醯基含低碳烷基。適宜醯基之非限制實例包含甲醯基、乙醯基及丙醯基。

"芳醯基"意指芳基-C(O)-基，其中芳基如前述。經由該羰基鍵結至母基團。適宜芳醯基之非限制實例包含苯甲醯基

及1-萘甲鹽基。

"烷氧基"意指烷基-O-基，其中烷基如前述。適宜烷氧基之非限制實例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及正丁氧基。係經該醚氧鍵結至母基團。

"芳氧基"意指芳基-O-基，其中芳基如前述。適宜芳氧基之非限制實例包含苯氧基及萘氧基。係經由該醚氧鍵結至母基團。

"芳烷氧基"意指芳烷基-O-基，其中芳烷基如前述。適宜芳烷氧基之非限制實例包含苄氧基及1-或2-萘基甲氧基。係經由醚氧鍵結至母基團。

"烷硫基"意指烷基-S-基，其中烷基如前述。適宜烷硫基之非限制實例包含甲硫基及乙硫基。係經由該硫鍵結至母基團。

"芳硫基"意指芳基-S-基，其中芳基如前述。適宜芳硫基之非限制實例包含苯硫基及萘硫基。係經由該硫鍵結至母基團。

"芳烷硫基"意指芳烷基-S-基，其中芳烷基如前述。適宜芳烷硫基之非限制實例為苄硫基。係經由該硫鍵結至母基團。

"烷氧基羰基"意指烷基-O-CO-基。適宜烷氧基羰基之非限制實例包含甲氧基羰基及乙氧基羰基。係經由該羰基鍵結至母基團。

"芳氧基羰基"意指芳基-O-C(O)-基。適宜芳氧基羰基之非限制實例包含苯氧基羰基及萘氧基羰基。係經由該羰基鍵結至母基團。

"芳烷氧基羰基"意指芳烷基-O-C(O)-基。適宜芳烷氧基羰基之非限制實例為苄氧基羰基。係經由該羰基鍵結至母基團。

"烷基磺醯基"意指烷基-S(O₂)-基。較佳之基為其中烷基為低碳烷基者。係經由該磺醯基鍵結至母基團。

"芳基磺醯基"意指芳基-S(O₂)-。係經由該磺醯基鍵結至母基團。

"經取代"意指在所指定之原子上之一或多個氫經選自所示基置換，但在既有環境下不超過所指定原子之正常價數，且該取代產生穩定化合物。適宜取代基及/或變數之組合若可導致穩定化合物則均可行。"安定化合物"或"安定結構"意指化合物充分穩定而可自反應混合物單離至可用程度之純度並調配成有效之治療劑。

"視情況經取代"意指經特定基、殘基或基團之視情況取代。

需了解說明書、反應圖、實例及表中之具未滿足價數之任何雜原子係假設具有氫原子以滿足該價數。

當化合物中之官能基稱為"經保護"時，此意指該基為經改質態以在化合物進行反應時，排除在所保護位置上不需要之副反應。適宜保護基將可由熟知本技藝者所了解且可參考標準教科書如 T.W. Greene 等人,有機合成之保護基 (1991), Wiley, 紐約。

當任何變數(如芳基、雜環基，R²等)在任何構成或式 III 中出現一次以上時，其各次出現之定義在每一次其他出現時各有其獨立之定義。

本文所用之"組合物"欲包含包括特定量之特定成分之產品，以及直接或間接源自組合特定量之特定成分之任何產物。

本發明化合物之前藥及溶劑化物亦包含於本文。本文所用之"前藥"代表為藥物前驅物且在對個體投藥後經代謝或化學過程歷經化學轉換產生式III化合物或其鹽及/或溶劑化物之化合物。前藥之討論見於T. Higuchi及V. Stella, A.C.S.研討會系列之作為新穎遞送系統之前藥(1987)¹⁴及藥物設計中之生物可逆載劑,(1987) Edward B. Roche編輯，美國醫藥協會及派拉蒙出版社，兩者均併於本文供參考。

"溶劑化物"意指本發明化合物與一或多種溶劑分子之物理結合。此物理結合包含變化程度之離子及共價鍵結，包含氫鍵。某些例中，溶劑化物在例如一或多種溶劑分子併入結晶固體之晶格時，將可單離。"溶劑化物"包含溶液相及可單離溶劑化物兩者。適宜溶劑化物之非限制實例包含乙醇鹽、甲醇鹽等。"水合物"為其中溶劑分子為H₂O之溶劑化物。

"有效量"或"治療有效量"意欲描述本發明化合物或組合物有效抑制CDK(s)且因此可產生所需治療、舒緩、抑制或預防效果之量。

式III化合物可形成鹽，其亦在本發明範圍內。有關本文之式III化合物應了解有關其鹽類，除非另有說明。本文所用之"鹽(類)"代表與無機及/或有機酸形成之酸性鹽以及與

無機及/或有機鹼形成之鹼性鹽。此外，當式III化合物同時含有鹼性基團如(但不限於)吡啶或咪唑及酸性基團如(但不限於)羧酸時，可形成兩性離子("內鹽")且包含在本文所用之"鹽(類)"名詞中。以醫藥可接受性(亦即非毒性生理可接受)鹽較佳，但亦可使用其他鹽。式III化合物之鹽可例如藉式III化合物與某量之酸或鹼，例如等當量之酸或鹼，在介質如其中鹽可沉澱之介質中或在水性介質中反應，接著凍乾而形成。

例舉之酸加成鹽包含乙酸鹽、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、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、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽等。此外，一般被視為適合自鹼性醫藥化合物形成醫藥可接受性鹽之酸討論於例如S. Berge等人，醫藥科學期刊(1977) 66(1) 1-19；P. Gould, 國際醫藥期刊(1986)33 201-217；Anderson等人，醫藥化學實務(1996), 學院出版社, 紐約；及橘皮書(食品藥物管理局，華盛頓D.C.之網站)。該等揭示併入本文供參考。

例舉之鹼性鹽包含銨鹽、鹼金屬鹽如鈉、鋰及鉀鹽、鹼土金屬鹽如鈣及鎂鹽、與有機鹼(例如有機胺)如二環己基胺、第三丁基胺之鹽、及與胺基酸如精胺酸、離胺酸等之鹽。鹼性含氮基可以例如低碳烷基鹵(如甲基、乙基、及丁

基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(如硫酸二甲酯、二乙酯及二丁酯)、長鏈鹵化物(如癸基、月桂基、及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(如苄基及苯乙基溴化物)等予以四級化。

所有此酸鹽及鹼鹽欲在本發明範圍內之醫藥可接受性鹽且所有酸及鹼鹽被視為均等於游離態之本發明目的之對應化合物。

式III化合物及其鹽、溶劑化物及前藥可存在為其互變體(例如醯胺或亞胺基醚)。所有此互變態在本文中為本發明之一部分。

本化合物(包含該化合物之鹽、溶劑化物及前藥以及前藥之鹽及溶劑化物)之所有立體異構物(例如幾何異構物、光學異構物等)例如因各種取代基之不對稱碳而存在之異構物(包含對映異構物，其甚至可在無不對稱碳時亦存在)、旋轉異構物、拓撲異構物及非對映異構物均在本發明範圍內，如同位置異構物(如4-吡啶基及3-吡啶基)。本發明化合物之個別立體異構物可為例如實質上不含其他異構物或可與例如消旋異構物或與所有其他或其他所選擇之立體異構物混合。本發明之對掌中心可具有如IUPAC 1974命名法所定義之S或R組態。使用"鹽"、"溶劑化物"、"前藥"等名詞欲同等地應用於本發明化合物之對映異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變體、位置異構物、消旋物或前藥之鹽、溶劑化物及前藥。

本發明化合物具有藥理性質；尤其，式III化合物可能為

蛋白質激酶如週期素倚賴性激酶(CDKs)例如 CDC2(CDK1)、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7及CDK8之抑制劑。式III之新穎化合物預期可用於治療增殖性疾病如癌症、自動免疫疾病、病毒及病、真菌疾病、神經學/神經退化失調、關節炎、發炎、抗-增殖(如眼睛視網膜病)、神經元、禿髮及心臟血管疾病。該等疾病及失調許多列於前面引述之US 6,413,974，其揭示併於本文供參考。

更詳言之，式III化合物可用於治療各種癌症，包含(但不限於)下列：癌瘤包含(但不限於)膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌(包含小細胞肺癌)、食道癌、膽囊癌、卵巢癌、胰癌、胃癌、頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌及皮膚癌(包含鱗狀細胞癌)；淋巴樣系之造血腫瘤，包含白血癌、急性淋巴白血癌、急性淋巴胚細胞白血癌、B-細胞淋巴癌、T-細胞淋巴癌、霍金氏(Hodgkins)淋巴癌、非霍金氏淋巴癌、髮細胞淋巴癌及布克特氏(Burkett's)淋巴癌；骨髓系之造血腫瘤，包含急性及慢性骨髓性白血癌、脊髓發育不良徵候群及前骨髓細胞白血癌；間葉源腫瘤，包含纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；中樞及末梢神經系統之腫瘤，包含星細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠瘤及神經鞘瘤；及其他腫瘤，包含黑色瘤、精細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、外生性色素頸瘤、keratocanthoma、甲狀腺卵胞癌及卡波西氏(Kaposi's)肉瘤。

由於CDKs一般在調節細胞增殖上之主要角色，因此抑制劑可作為可逆之制細胞劑，其可用於治療具有異常細胞增殖特徵之任何疾病，如良性前列腺肥大、家族性腺瘤息肉

病、神經纖維瘤、動脈硬化、肺纖維化、關節炎、牛皮癬、絲球體腎炎、血管造型術或血管手術後之再阻塞、肥大癥形成、發炎性腸疾病、移植排斥、內毒素休克及真菌感染。

式III化合物亦可用於治療阿茲海默氏疾病，如最近發現CDK5與腦脊髓(tau)蛋白質之磷醯化有關所教示(生物化學期刊(1995)117, 741-749)。

式III化合物可誘發或抑制細胞凋亡。細胞凋亡反應為各種人類疾病之異常現象。式III化合物作為細胞凋亡之調節劑將可用以治療癌症(包含但不限於前述類型者)、病毒感染(包含但不限於疱疹病毒、痘病毒、非洲淋巴細胞瘤病毒、Sindbis病毒及腺病毒)、預防HIV-感染之個體之AIDS發展、自動免疫疾病(包含但不限於全身性狼瘡、紅斑、自動免疫調節之絲球體腎炎、風濕性關節炎、牛皮癬、發炎性腸疾病及自動免疫糖尿病)、神經退化疾病(包含但不限於阿茲海默氏疾病、AIDS-相關痴呆、帕金森氏(Parkinson's)疾病、肌萎縮性側索硬化、色素性視網膜癌、脊肌肉萎縮及小腦退化)、脊髓發育不良徵候群、成血不全性貧血、與心肌梗塞有關之缺血性損傷及再灌注損傷、節律不整、動脈硬化、毒素誘發或酒精相關性肝疾病、血液學疾病(包含但不限於慢性貧血及成血不全性貧血)、肌肉骨骼系統之退化疾病(包含但不限於骨質疏鬆症及關節炎)、阿斯匹靈敏感性鼻竇炎、囊腫纖維化、多發性硬化、腎疾病及癌疼痛。

式III化合物作為CDKs抑制劑可調節細胞RNA及DNA合成量。該等藥劑因此可用於治療病毒感染(包含但不限於

HIV、人類乳頭狀瘤病毒、疱疹病毒、痘病毒、非洲淋巴細胞瘤病毒、Sindbis病毒及腺病毒)。

式III化合物亦可用於化學預防癌症。化學預防定義為藉阻斷起始之突變事件或藉阻斷已被傷害之惡性瘤細胞前之發展而抑制侵入性癌發展或抑制腫瘤復發。

式III化合物亦可用以抑制腫瘤血管形成及遷移。

式III化合物亦可作為其他蛋白質激酶如蛋白質激酶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之抑制劑且因此可有效治療與其他蛋白質激酶有關之疾病。

本發明另一目的係治療患有受CDKs調節之疾病或病況之哺乳類(如人類)之方法，係對該哺乳類投與治療有效量之至少一種式III化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑化物。

式III化合物之較佳劑量約0.001至500毫克/公斤體重/天。特佳之劑量約0.01至25毫克/公斤體重/天之式III化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑化物。

本發明化合物亦可與一或多種抗癌療法如放射療法及/或一或多種抗癌劑組合(一起或依序投予)投藥，該抗癌劑係選自制細胞劑、細胞毒素劑(例如但不限於DNA相互作用藥劑(如順氯胺鉑或多索鹵賓(doxorubicin)))；坦烷(taxanes)(如坦羅特(taxotere)、坦醇(taxol))；拓樸異構酶II抑制劑(如依托嘯(etoposide))；拓樸異構酶I抑制劑(如艾諾泰肯(irinotecan)(或CPT-11)、肯托斯塔(camptostar)或托譜泰肯

(topotecan))；小管相互作用劑(如帕克利坦(paclitaxel)、多
 噻坦(docetaxel)或艾譜噻酮(epothilones))；荷爾蒙劑(如坦墨
 希分(tamoxifen))；胸腺嘧啶脫氧核苷酸合成酶抑制劑(如5-
 氟尿嘧啶)；抗-代謝劑(如胺甲喋呤(methotrexate))；烷化
 劑(如泰默醯胺(temozolomide)(TEMODARTM購自 Schering-
 Plough公司，Kenilworth，紐澤西州)、環磷醯胺)；法呢基
 蛋白質轉移酶抑制劑(如 SARASARTM (4-[2-[4-[(11R)-3,10-
 二溴-8-氯-6,11-二氫-5H-苯并[5,6]環庚并[1,2-b]吡啶-11-
 基]-1-派啶基]-2-氧代乙基]-1-派啶羧醯胺)或 SCH 66336購
 自 Schering-Plough公司，Kenilworth，紐澤西州)、替普法尼
 (tipifarnib)(Zarnestra®或 R115777，購自 Janssen醫藥公司)、
 L778,123 (法呢基蛋白質轉移酶抑制劑，購自 Merck公司，白
 宮區，紐澤西州)，BMS 214662 (法呢基蛋白質轉移酶抑制
 劑，購自 Bristol-Myers Squibb醫藥公司，Princeton,紐澤西
 州)、訊號傳導抑制劑(如愛利沙(Iressa) (購自 Astra Zeneca
 醫藥公司，英國)、塔希瓦(Tarceva) (EGFR激酶抑制劑)、對
 EGFR之抗體(如 C225)、GLEEVECTM (C-abl激酶抑制劑，購
 自 Novartis醫藥公司，East Hanover,紐澤西州)、干擾素如干
 擾酮(intron) (購自 Schering-Plough公司)、Peg-干擾酮(Peg-
 Intron)(購自 Schering-Plough公司)、荷爾蒙治療組合、芳族
 酶組合、ara-C、阿霉素(adriamycin)、胞色烷(cytosan)及葛
 希塔賓(gemcitabine)。

其他抗癌劑(亦稱為抗贅瘤劑)，包含(但不限於)尿嘧啶氮
 芥、氮芥(Chlormethine)、艾法醯胺(Ifosfamide)、美法倫

(Melphalan)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、柏溴烷(Pipobroman)、曲他胺(Triethylenemelamine)、三伸乙基硫代磷醯胺(Triethylenethiophosphoramine)、馬利蘭(Busulfan)、卡默斯汀(Carmustine)、羅姆斯汀(Lomustine)、斯特唑辛(Streptozocin)、達卡貝咩(Dacarbazine)、氟索利啉(Floxuridine)、嘧塔賓(Cytarabine)、6-氫硫基嘌呤、6-硫代胍、磷酸氟達賓(Fludarabine phosphate)、喙利鉑(oxaliplatin)、雷可瓦寧(leucovorin)、喙利鉑(ELOXATIN™, 購自 Sanofi-Synthelabo 醫藥公司, 法國)、分妥斯達汀(Pentostatine)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(Vindesine)、平陽黴素(Bleomycin)、更生黴素(Dactinomycin)、柔紅黴素(Daunorubicin)、多索鹵賓(Doxorubicin)、艾比鹵賓(Epirubicin)、艾達鹵賓(Idarubicin)、光輝黴素(Mithramycin)、去氧助間型黴素(Deoxycoformycin)、絲裂黴素-C(Mitomycin-C)、L-門冬醯胺酶、替尼泊(Teniposide)17 α -乙炔基雌二醇、己烯雌酚、睪酮、潑尼松(Prednisone)、氟甲睪酮(Fluoxymesterone)、多莫斯坦酮丙酸鹽(Dromostanolone propionate)、睪內酯(Testolactone)、甲地孕酮乙酸鹽(Megestrol acetate)、甲基潑尼松、甲基睪丸酮、強的松(Prednisolone)、鼻浪花(Triamcinolone)、氯烯雌醚(Chlorotrianisene)、羥孕酮(Hydroxyprogesterone)、胺鹵米特(Aminoglutethimide)、雌莫斯汀(Estramustine)、甲羥孕酮乙酸鹽(Medroxyprogesteroneacetate)、利普胺(Leuprolide)、福特胺(Flutamide)、托瑞米分(Toremifene)、高瑞林

(goserelin)、順氯胺鉑、碳胺鉑(Carboplatin)、羥基尿素、胺沙林(Amsacrine)、普卡貝吡(Procarbazine)、米多坦(Mitotane)、米托山酮(Mitoxantrone)、左米梭(Levamisole)、納瓦賓(Navelbene)、胺斯塔唑(Anastrozole)、雷塔唑(Letrozole)、卡配烯塔賓(Capecitabine)、雷羅色分(Reloxafine)、多羅噻吩(Droloxafine)或六甲蜜胺。

若調配為固定劑量，此組合產物利用本文所述劑量範圍內之本發明化合物及其他在其劑量範圍內之醫藥活性劑。例如，CDC2抑制劑歐樂姆辛(olomucine)已發現與已知之細胞毒素劑在誘發細胞凋亡中有相乘作用(細胞科學期刊(1995) 108, 2897)。式III化合物與已知抗癌劑或細胞毒素劑當不適合調配在一起時，可依序投藥。本發明不限於依序投藥；式III化合物可在已知抗癌劑或細胞毒素劑投藥前後投藥。例如，週期素倚賴性激酶抑制劑黃素比多醇(flavopiridol)之細胞毒素活性受抗癌劑投藥順序之影響。Cancer Research, (1997) 57, 3375。此技術為熟知本技藝者以及參予之醫師所悉知。

據此，本發明一目的係包含組合物，其包括某量之至少一種式III化合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物及某量之一或多種抗癌療法及選自上述之抗癌劑，其中化合物/治療之量導致所需之治療效果。

本發明化合物之醫藥性質可藉數種藥理分析確認。後述此例舉之藥理分析已利用本發明化合物及其鹽進行。

本發明又有關醫藥組合物，其包括至少一種式III化合物

或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑化物及至少一種醫藥可接受性載劑。

就自本發明所述化合物製備醫藥組合物而言，惰性之醫藥可接受性載劑可為固體或液體。固體劑型包含粉劑、錠劑、可分散顆粒劑、膠囊、藥囊及栓劑。該粉劑及錠劑可包括約5至約95%活性成分。適宜之固體載劑為本技藝已知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。錠劑、粉劑、藥囊及膠囊可使用為適合經口投藥之固體劑型。醫藥可接受性載劑及製造各種組合物之方法實例可見於A. Gennaro(編輯),雷明頓藥理科學第18版(1990), Mack出版公司, Easton,賓州。

液態製劑包含溶液、懸浮液及乳液。實例可述及水或水-丙二醇溶液用以非經腸道注射或添加甜味劑及霧濁劑供口服溶液、懸浮液及乳液。液態製劑亦可包含鼻內投藥之溶液。

適用於吸入之氣溶膠製劑可包含溶液及粉劑固體，其可與醫藥可接受性載劑如惰性壓縮氣體如氮氣組合。

亦包含固態製劑，其在欲使用前才轉化成液體劑型供口服或非經腸道投藥。此液態劑型包含溶液、懸浮液及乳液。

本發明化合物亦可經皮遞送。該經皮組合物可製成乳霜、乳劑、氣溶膠及/或乳液且可包含於基質或儲存形式之經皮貼片中，如本領域就本目的所習知者。

本發明化合物亦可經皮下遞送。

較好該化合物口服投藥。

較好，該醫藥組合物呈單位劑型。此劑型中，該製劑次分成含適當量活性成分之式一大小劑型，如達到所需目的之有效量。

單位製劑中活性化合物之量可自約1毫克至約100毫克，較好約1毫克至約50毫克，更好自約1毫克至約25毫克之間變化或調整，依據特定用途而定。

所用確實劑量可視病患需求及欲治療病況之嚴重度而定。對特定狀況決定適當劑量療程在本領域熟知範圍內。為便利起見，總日劑量可分成數次且如所需在一天內分次投藥。

本發明化合物及/或其醫藥可接受性鹽之投藥量及次數將可依據臨床醫師考慮如病患年齡、病況及大小以及欲治療病徵嚴重性等因素而調整。對口服投藥之典型推薦日劑量可自約1毫克/天至約500毫克/天間之範圍，較好1毫克/天至200毫克/天，分兩次至四次投藥。

本發明另一目的係包括醫藥有效量之至少一種式III化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑化物及醫藥可接受性載劑、載體或稀釋劑之套組。

本發明另一目的係包括有效量之至少一種式III化合物或該化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑化物及至少一種上述抗癌療法及/或抗癌劑之套組，其中該兩種或多種成分之量導致所需治療效果。

本文揭示之發明由下列製劑及實例加以舉例，但非用以限制本發明。其他機制路徑及類似結構將為本技藝者所悉知。

當提出NMR數據時，在Varian VXR-200(200 MHz, ^1H)、Varian Gemini-300(300 MHz)或XL-400(400MHz)上獲得 ^1H 光譜並以自 Me_4Si 之下磁場ppm數表示，括弧內為質子數、多重峰及偶合常數(赫茲，Hz)。當報導LC/MS數據時，使用應用生物系統API-100質譜儀及島津SCL-10A LC管柱進行分析：Altech鉑C18，3微米，33毫米x7毫米ID；梯度流速：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-停止。提供駐留時間及所觀察之母離子。

下列溶劑及試劑可藉其縮寫表示於括弧內：

薄層層析：TLC

二氯甲烷： CH_2Cl_2

乙酸乙酯：AcOEt或EtOAc

甲醇：MeOH

三氟乙酸：TFA

三乙胺： Et_3N 或TEA

丁氧基羰基：n-Boc或Boc

核磁共振分光計：NMR

液體層析質譜儀：LCMS

高解析質譜儀：HRMS

毫升：mL

毫莫耳：mmol

微升： μl

克：g

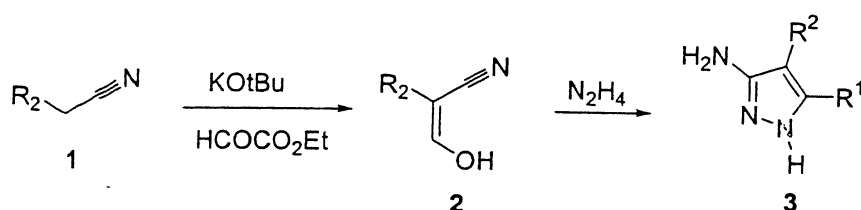
毫克：mg

室溫或rt(周圍)：約25°C。

實例

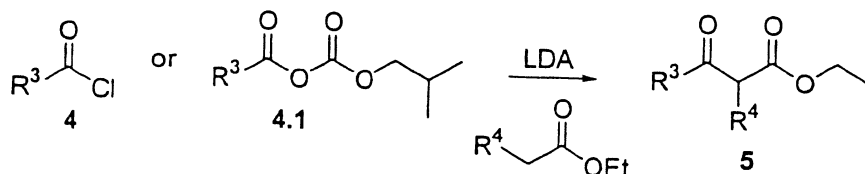
通常，本發明化合物可經由下述反應圖1所述之一般路徑製備。

反應圖1



以第三丁醇鉀及甲酸乙酯處理起始物腈獲得中間物烯醇2，其以聯胺處理獲得所需3-氨基吡唑。號數3之化合物與號數5之適當官能基化酮酯縮合獲得吡啶酮6，如反應圖3所示。此一般路徑中所用之酮基酯為市售或可如反應圖2所說明般製得。

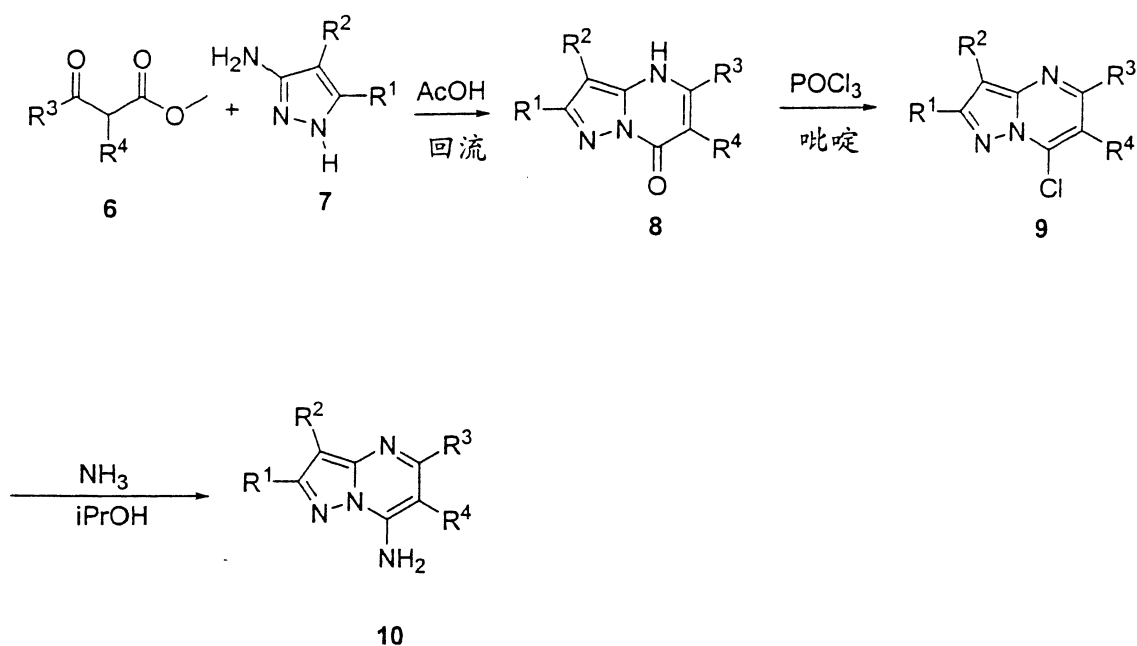
反應圖2



號數9之氯化物可藉POCl₃處理吡啶酮8而製備。當R²等於H，此位置之取代對號數9之化合物而言，可能藉親電子性鹵化、醯化及各種其他親電子性芳族取代作用進行。

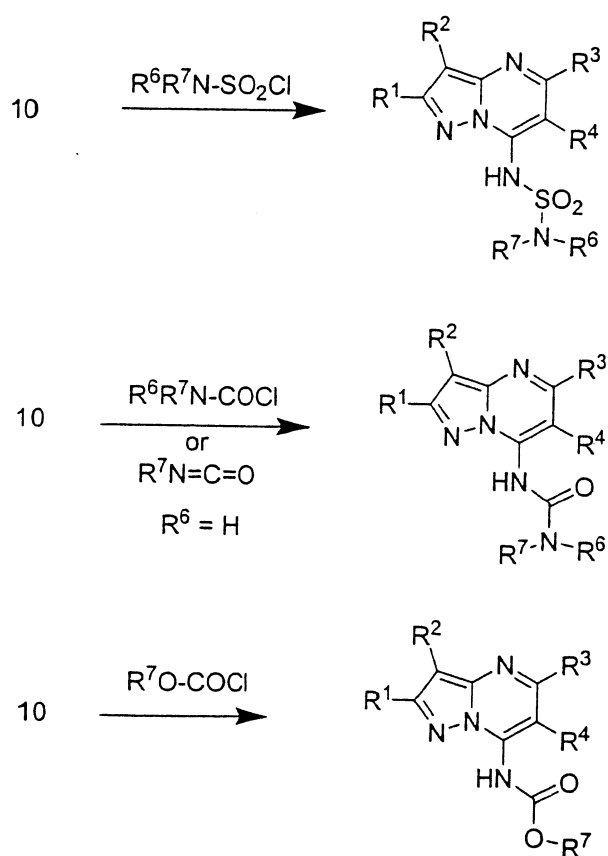
N7-胺基官能基之併入可經由號數9之化合物與適當胺反應而置換該氯化物，如反應圖3所示。

反應圖 3



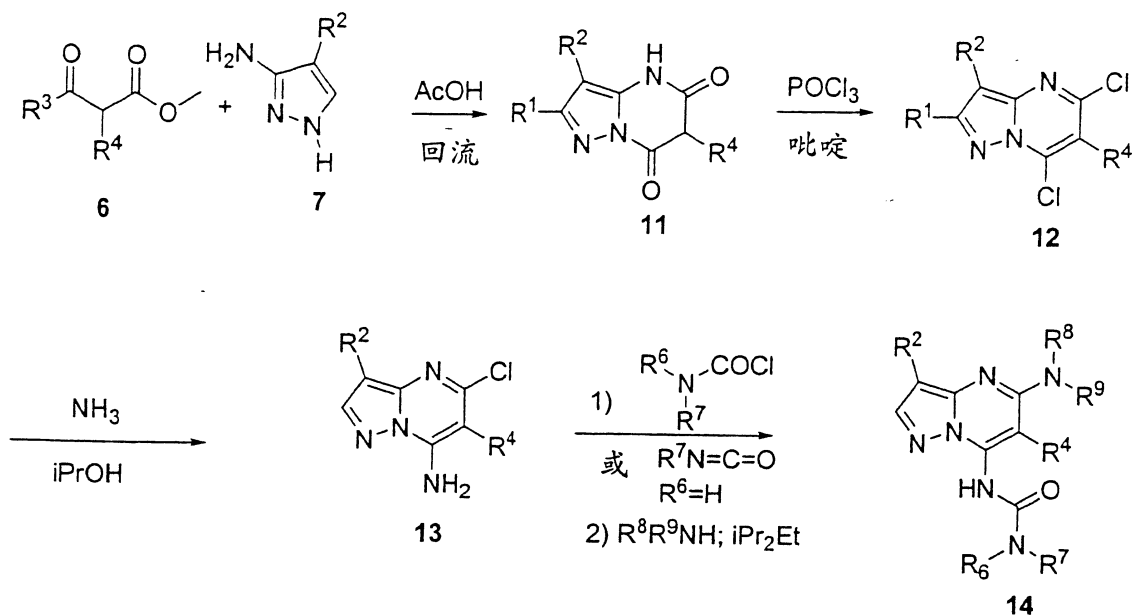
C-7 胺基中間物 10 接著以適當胺磺醯氯、胺甲醯氯或氯甲酸酯醯化，獲得所需產物，如反應圖 4 所示。

反應圖 4



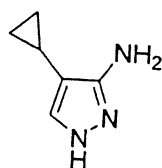
當號數6之化合物中 $R^3 = \text{OEt}$ ，則號數12之二氯化物易藉反應圖5所述般製備。7-氯化物之選擇性置換可獲得號數13之化合物，其可易於轉化成號數14之產物。

反應圖5

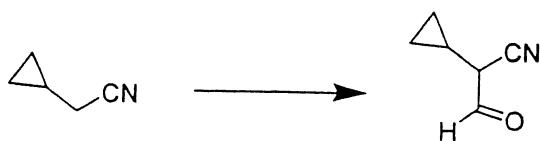


製備例：

製備例 1



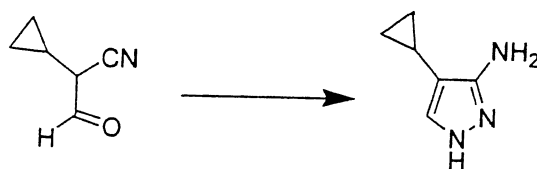
步驟 A：



依循德國專利 DE 19834047 A1 第 19 頁之程序。於 KOtBu (6.17 克，0.055 莫耳) 之無水 THF (40 毫升) 溶液中，滴加環丙

基乙腈(2.0克, 0.025莫耳)及甲酸乙酯(4.07克, 0.055莫耳)之無水THF(4毫升)溶液。立即形成沉澱。此混合物攪拌12小時。在真空下濃縮且殘留物與Et₂O(50毫升)攪拌。傾析且所得殘留物以Et₂O(2x50毫升)洗滌且真空自殘留物移除Et₂O。殘留物溶於冷卻之H₂O(20毫升)中並以12N HCl調整至pH 4-5。混合物以CH₂Cl₂(2x50毫升)萃取。合併有機層, 以MgSO₄脫水並真空濃縮獲得褐色液體之醛。

步驟B:

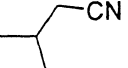
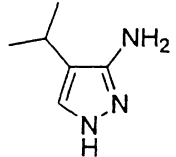
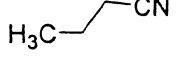
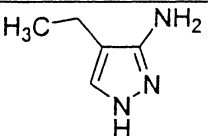


製備例1步驟A之產物(2.12克, 0.0195莫耳)、NH₂NH₂·H₂O(1.95克, 0.039莫耳)及1.8克(0.029莫耳)冰醋酸(1.8克, 0.029莫耳)溶於EtOH(10毫升)中。回流6小時並真空濃縮。殘留物於CH₂Cl₂ (150毫升)中攪拌且pH以1N NaOH調整至9。有機層以食鹽水洗滌, 以MgSO₄脫水並真空濃縮, 獲得蠟質橘色固體產物。

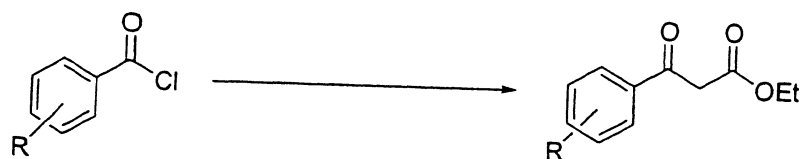
製備例2-3

基本上同製備例1所述程序, 僅以表2欄2所示之腈替代, 獲得表2欄3之化合物:

表 2

製備例	欄2	欄3
2		
3		

製備例 4

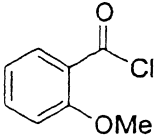
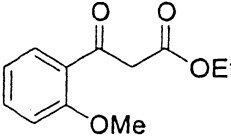
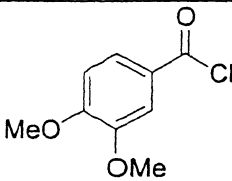
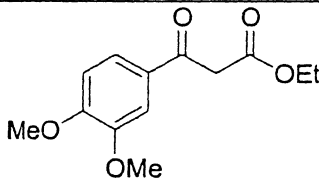
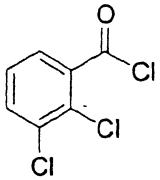
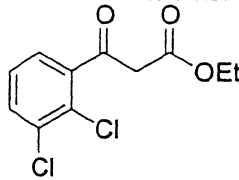
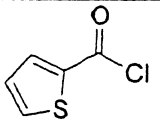
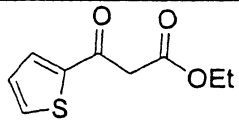
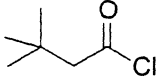
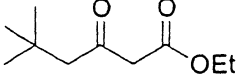
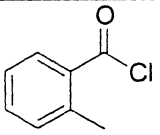
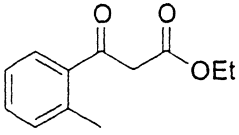


此反應如 (K.O. Olsen, 有機化學期刊 (1987) 52, 4531-4536) 所述般進行。因此，於二異丙基醯胺鋰之 THF 攪拌溶液中在 -65°C 至 -70°C 滴加剛蒸餾之乙酸乙酯。所得溶液攪拌 30 分鐘且以 THF 溶液添加醯氯。反應混合物在 -65°C 至 -70°C 攪拌 30 分鐘接著藉添加 1N HCl 溶液終止。所得兩相混合物溫至周圍溫度。所得混合物以 EtOAc (100 毫升) 稀釋且收集有機層。水層以 EtOAc (100 毫升) 萃取。合併有機層，以食鹽水洗滌，脫水 (Na_2SO_4) 並真空濃縮，獲得粗製 β -酮基酯，其用於隨後縮合反應。

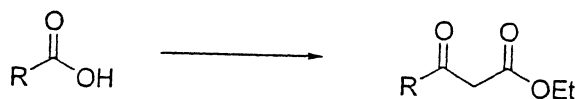
製備例 5-10

基本上同製備例 4 所述程序，僅以表 3 欄 2 所示之醯氯替代，獲得表 3 欄 3 之 β -酮基酯：

表 3

製備例	欄2	欄3	數據
5			產率= 99% LCMS: $MH^+ = 223$
6			產率= 99% LCMS: $MH^+ = 253$
7			產率= 80% LCMS: $MH^+ = 261$
8			產率= 93% $MH^+ = 199$
9			產率=93%
10			產率=100%

製備例 11



於酸之 THF 溶液中添加 Et_3N ，接著在 -20 至 $-30^\circ C$ 添加氯甲酸異丁酯。混合物在 -20 至 $-30^\circ C$ 攪拌 30 分鐘後，在氫氣中濾除三乙胺鹽酸鹽，且濾液添加至 -65 至 $-70^\circ C$ 之 LDA-EtOAc 反應混合物(如方法 A 所述般製備)中。添加 1N HCl 後，接著例行操作反應混合物並蒸發溶劑，單離粗製之 β -酮基酯。

該粗製物質用於隨後縮合反應。

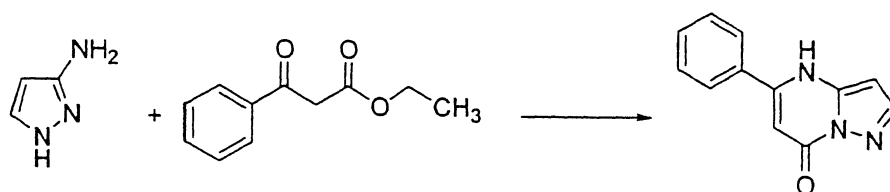
製備例 12-13.12

基本上同製備例 11 所述相同條件，僅以表 4 欄 2 所示之羧酸替代，獲得表 4 欄 3 之化合物：

表 4

製備例	欄2	欄3	數據
12			產率= 99% MH ⁺ = 213
13			產率= 70% MH ⁺ = 275
13.10			產率= 99 MH ⁺ = 199
13.11			產率= 99 MH ⁺ = 334
13.12			產率= 99 MH ⁺ = 334

製備例 14

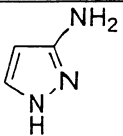
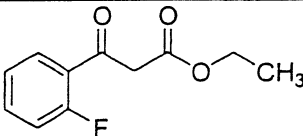
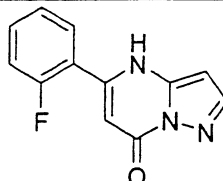
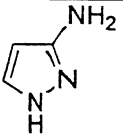
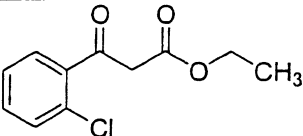
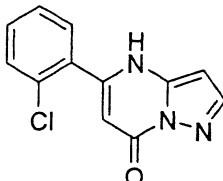
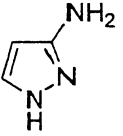
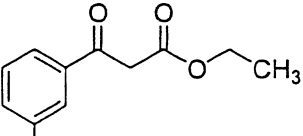
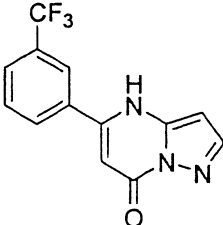
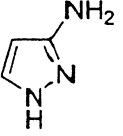
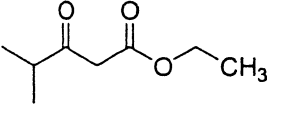
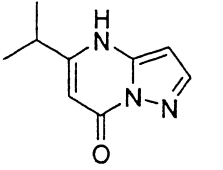
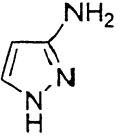
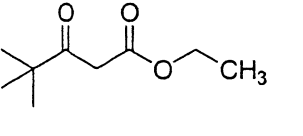
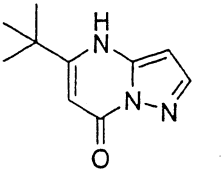
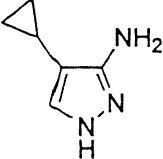
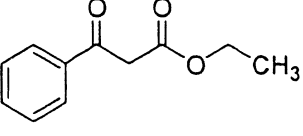
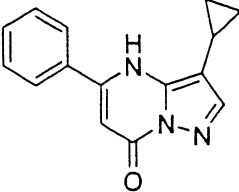


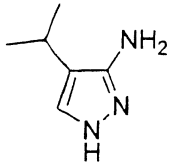
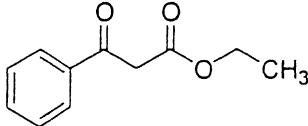
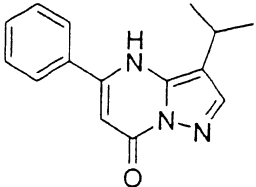
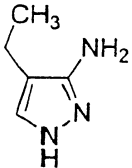
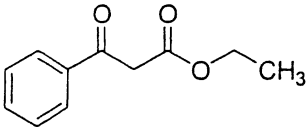
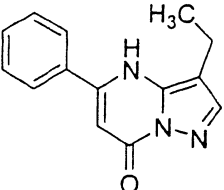
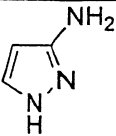
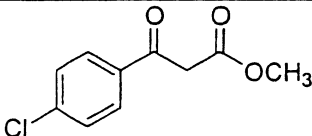
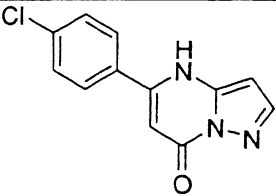
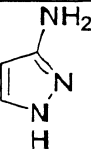
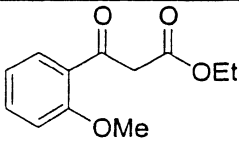
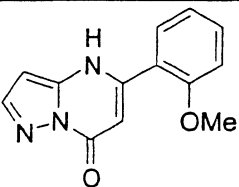
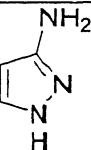
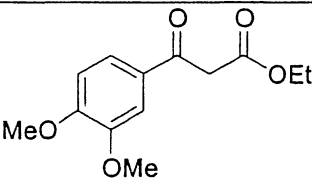
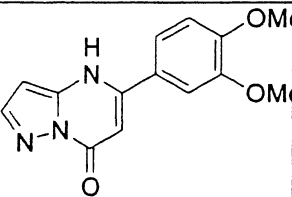
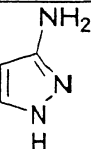
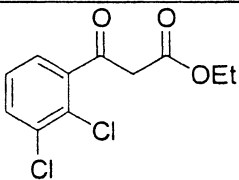
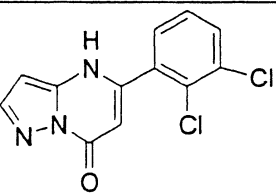
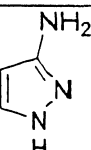
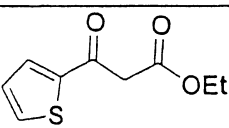
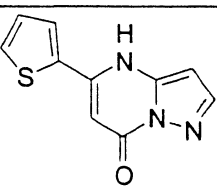
3-氨基吡唑 (2.0 克，24.07 毫莫耳) 及苯甲醯基乙酸乙酯 (4.58 毫升，1.1 當量) 之 AcOH (15 毫升) 溶液回流加熱 3 小時。反應混合物冷卻至室溫並真空濃縮。所得固體以 EtOAc 稀釋並過濾獲得白色固體 (2.04 克，40% 產率)。

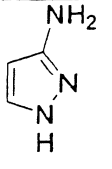
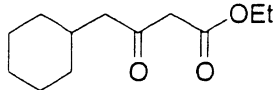
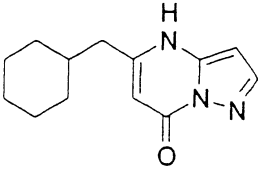
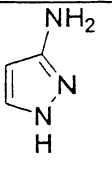
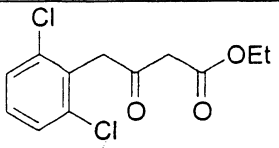
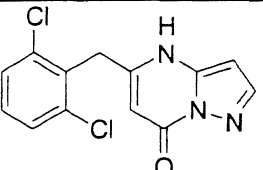
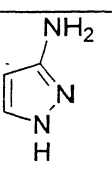
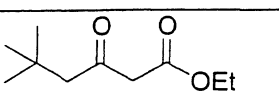
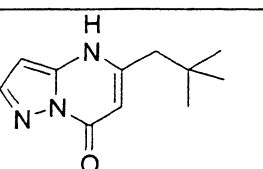
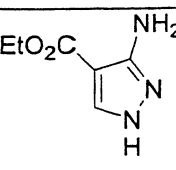
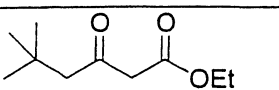
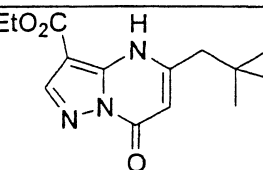
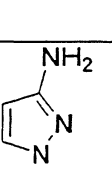
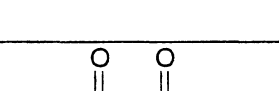
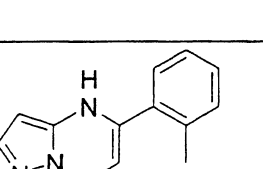
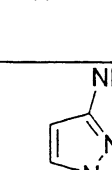
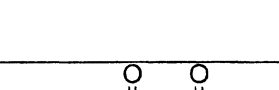
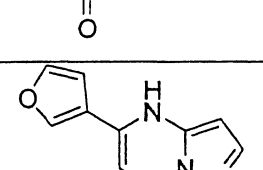
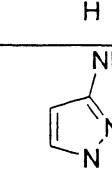
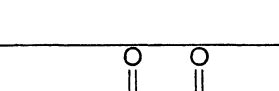
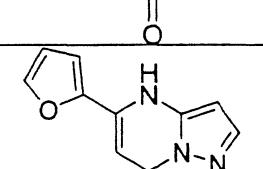
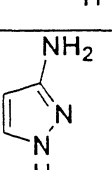
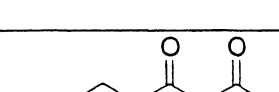
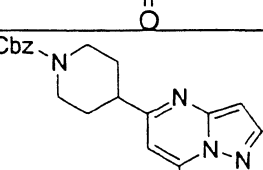
製備例 15-32.15

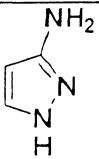
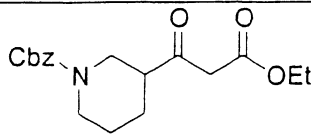
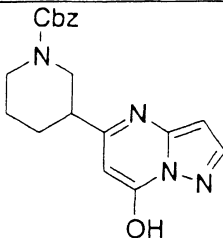
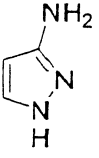
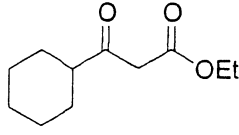
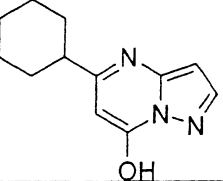
基本上同製備例 14 所述相同程序，僅以表 5 欄 2 所示之胺基吡唑及表 5 欄 3 所示之酯替代，獲得表 5 欄 4 之化合物：

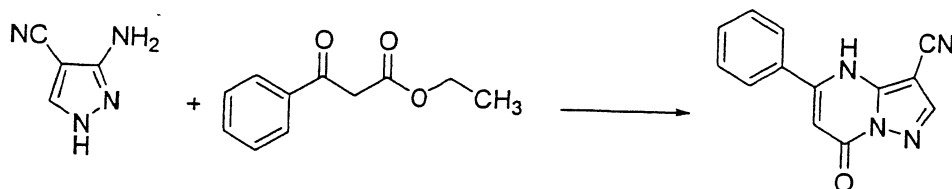
表 5

製備例	欄2	欄3	欄4
15			
16			
17			
18			
19			
20			

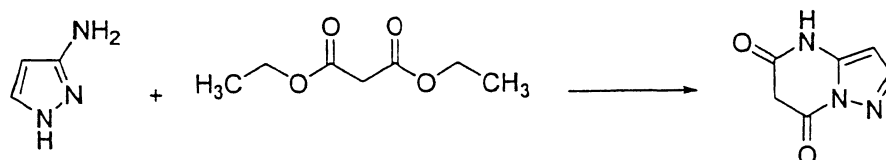
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			

28			
29			
30			
31			
32			
32.11			
32.12			
32.13			

32.14			
32.15			

製備例 33

苯甲醯基乙酸乙酯(1.76毫升, 1.1當量)及3-氨基-4-氰基吡啶(1.0克, 9.25毫莫耳)之AcOH(5.0毫升)及H₂O(10毫升)溶液回流加熱72小時。所得溶液冷卻至室溫, 真空濃縮, 並以EtOAc稀釋。過濾所得沉澱, 以EtOAc洗滌且真空乾燥(0.47克, 21%產率)。

製備例 33.10

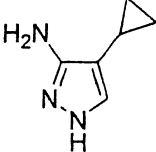
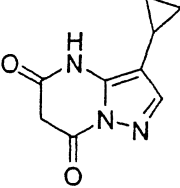
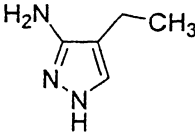
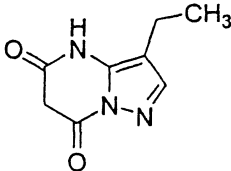
依循US專利3,907,799之程序。鈉(2.3克, 2當量)逐次添加至EtOH(150毫升)中。當鈉完全溶解時, 添加3-氨基吡啶(4.2克, 0.05莫耳)及丙二酸二乙酯(8.7克, 1.1當量)且所得溶液加熱回流3小時。所得懸浮液冷卻至室溫並過濾。濾餅以

EtOH(100毫升)洗滌並溶於水(250毫升)中。所得溶液於冰浴中冷卻且pH以濃HCl調整至1-2。過濾所得懸浮液，並以水(100毫升)洗滌及真空乾燥獲得白色固體(4.75克，63%產率)。

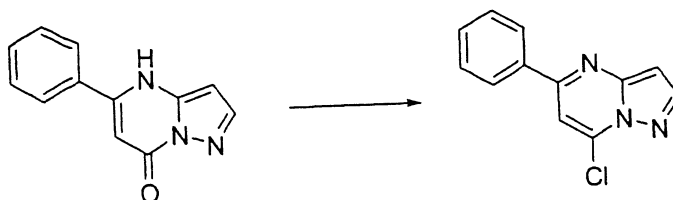
製備例 33.11-33.12：

基本上同製備例 33.10所述相同程序，僅以表 5.1 欄 2 所示之化合物替代，獲得表 5.1 欄 3 之化合物：

表 5.1

製備例	<u>欄2</u>	<u>欄3</u>
33.11		
33.12		

製備例 34



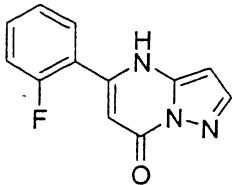
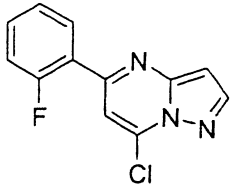
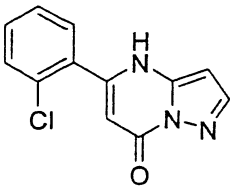
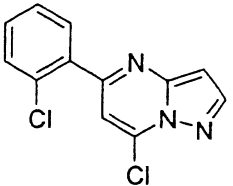
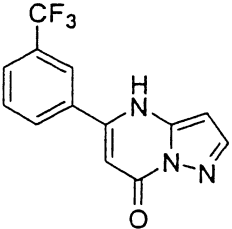
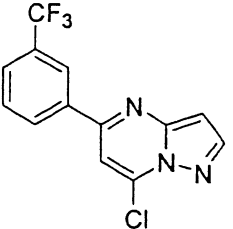
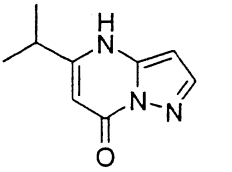
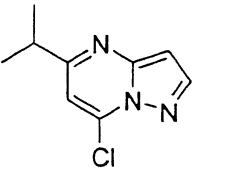
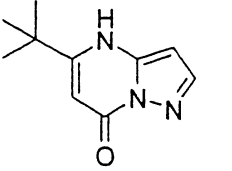
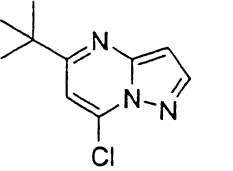
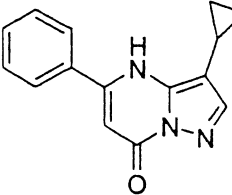
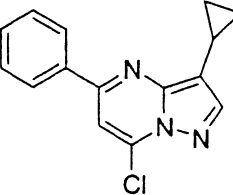
製備例 14 所製備之化合物(1.0克，4.73毫莫耳)之POCl₃(5毫升)及吡啶(0.25毫升)溶液在室溫攪拌3天。所得漿液以Et₂O稀釋，過濾且固體殘留物以Et₂O洗滌。合併之Et₂O洗液冷卻至0℃並以冰處理。當發生激烈反應，所得混合物以H₂O稀釋，分離且水層以Et₂O萃取。合併之有機相以H₂O及飽和

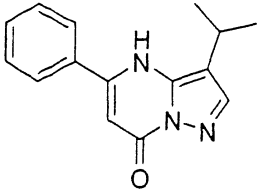
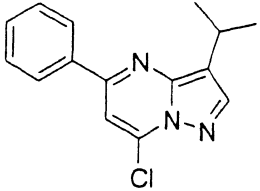
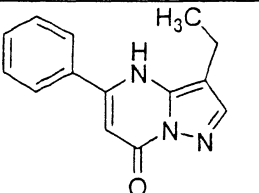
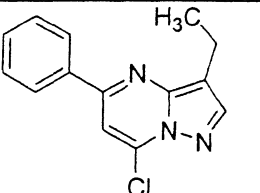
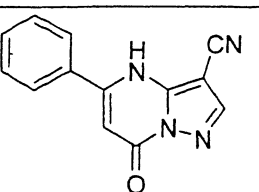
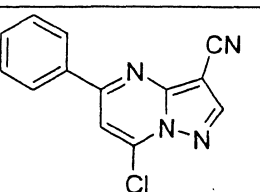
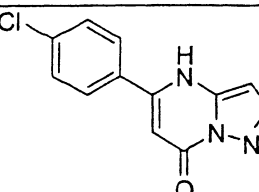
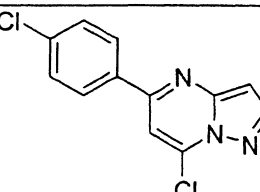
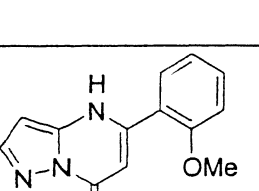
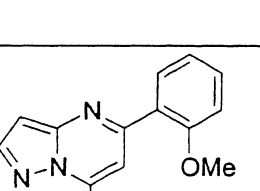
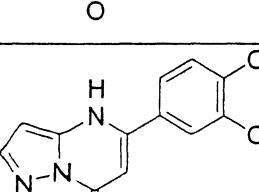
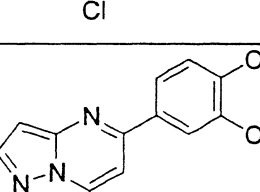
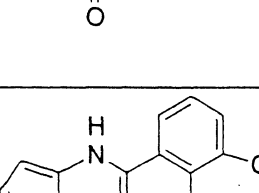
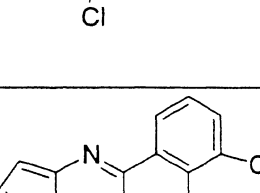
NaCl洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，過濾及濃縮，獲得淡黃色固體 (0.86克，79%產率)。LCMS: $\text{MH}^+ = 230$ 。

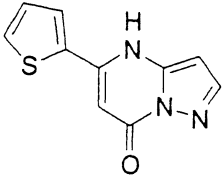
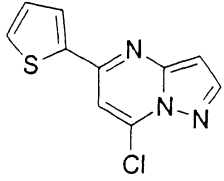
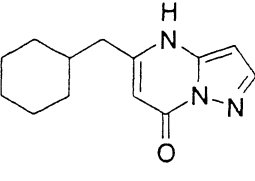
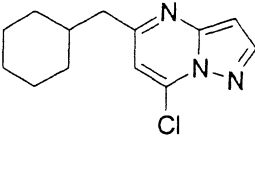
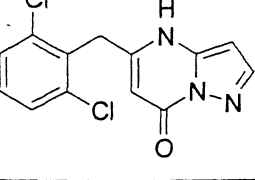
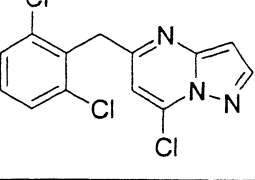
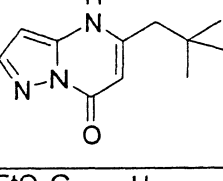
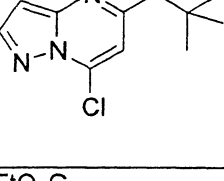
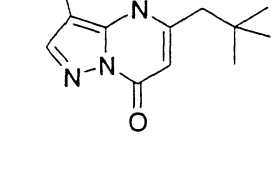
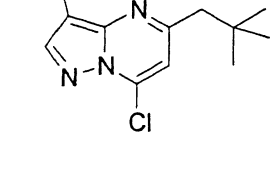
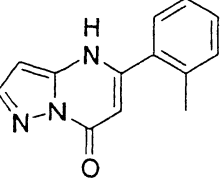
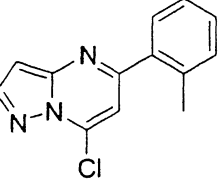
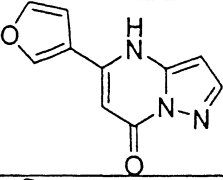
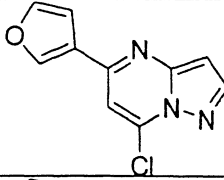
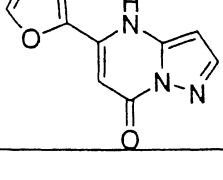
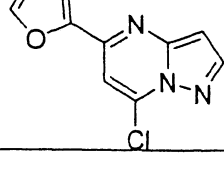
製備例 35-53.15：

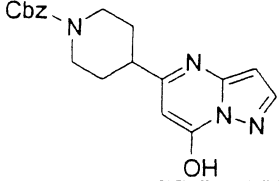
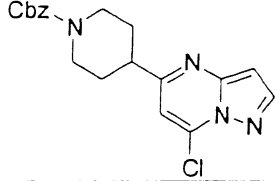
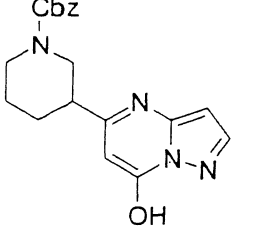
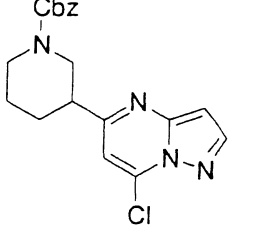
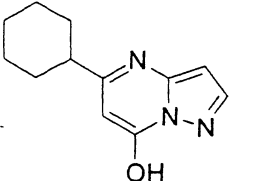
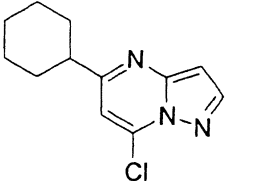
基本上同製備例34所述相同程序，僅以表6欄2所示之化合物替代，獲得表6欄3之化合物：

表 6

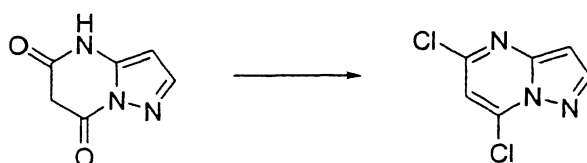
製備例	欄2	欄3	數據
35			LCMS: $\text{MH}^+ = 248$
36			
37			LCMS: $\text{MH}^+ = 298$
38			LCMS: $\text{MH}^+ = 196$
39			LCMS: $\text{MH}^+ = 210$
40			

41			LCMS: MH ⁺ =272
42			
43			LCMS: MH ⁺ =255
44			
45			產率= 65% LCMS: MH ⁺ = 260
46			產率= 35% LCMS: MH ⁺ = 290
47			產率= 32% LCMS: MH ⁺ = 298

48			產率= 45% LCMS: MH ⁺ = 236
49			產率= 100% LCMS: MH ⁺ = 250
50			產率= 88% LCMS: MH ⁺ = 314
51			產率=43% LCMS: MH ⁺ =223
52			產率=30% LCMS: MH ⁺ =295
53			產率=98% LCMS: MH ⁺ =244
53.11			
53.12			

53.13			產率= 96 MH ⁺ =371
53.14			產率= 99 MH ⁺ =371
53.15			產率=定量 MH ⁺ =236

製備例 53.16

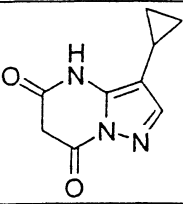
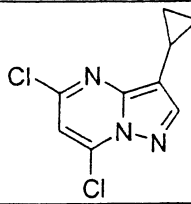
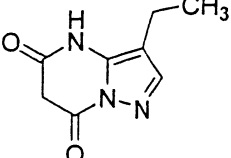
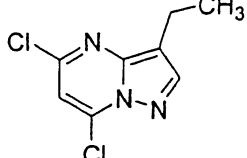


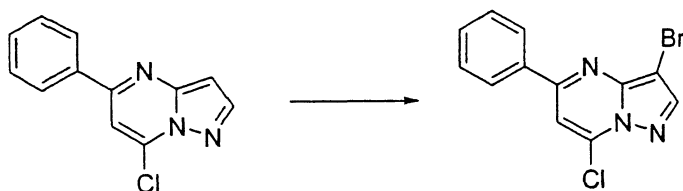
POCl₃(62 毫升)在氮氣下冷卻至 5℃ 及添加二甲基苯胺 (11.4 克, 2.8 當量)及製備例 33.10 製備之化合物(4.75 克, 0.032 莫耳)。反應混合物溫至 60℃ 並攪拌隔夜。反應混合物冷卻至 30℃ 並減壓蒸除 POCl₃。殘留物溶於 CH₂Cl₂(300 毫升)並倒入冰上。攪拌 15 分鐘後, 混合物之 pH 以固體 NaHCO₃ 調整至 7-8。分離層且有機層以 H₂O(3x200 毫升)洗滌, 以 MgSO₄ 脫水, 過濾並濃縮。粗產物藉快速層析純化使用 50:50 CH₂Cl₂:己烷溶液作為溶離液, 溶離該二甲基苯胺。溶離液接著改變成 75:25 CH₂Cl₂:己烷以溶離所需產物(4.58 克, 77% 產率)。MS MH⁺ =188。

製備例 53.17-53.18

基本上同製備例 53.16 所述相同程序，僅以表 6.10 欄 2 所示之化合物替代，獲得表 6.10 欄 3 之化合物：

表 6.10

製備例	欄2	欄3
53.17		
53.18		

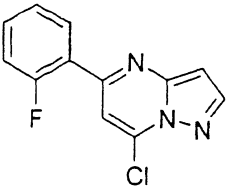
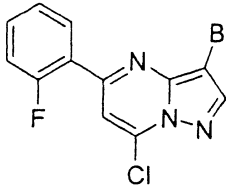
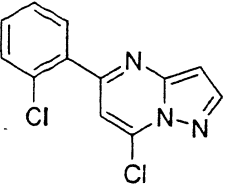
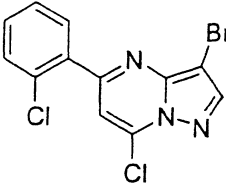
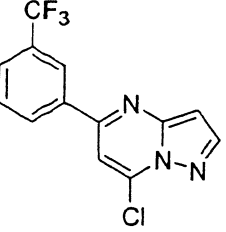
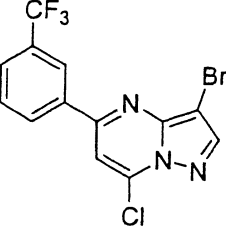
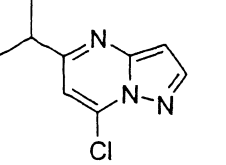
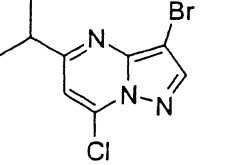
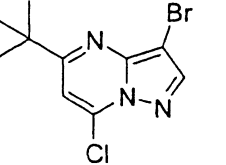
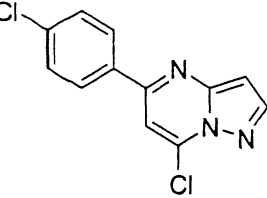
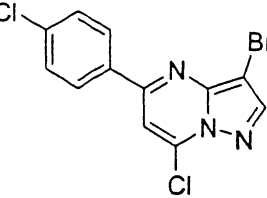
製備例 54

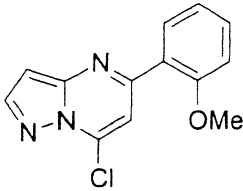
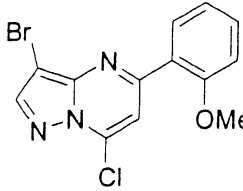
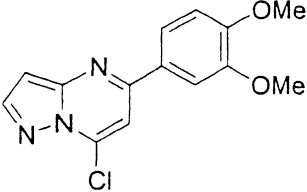
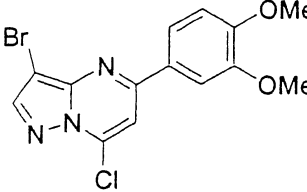
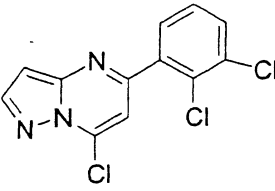
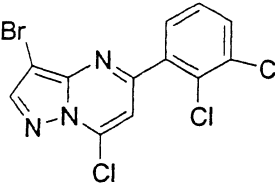
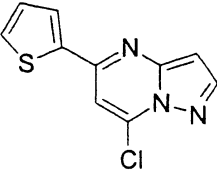
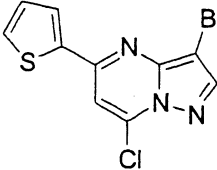
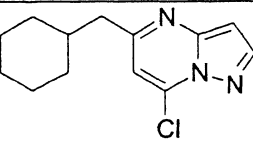
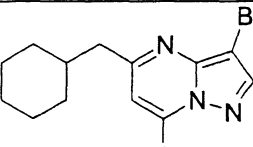
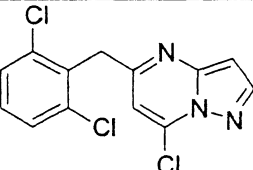
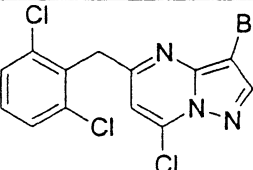
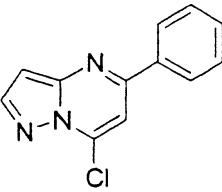
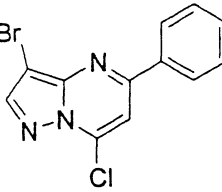
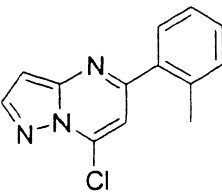
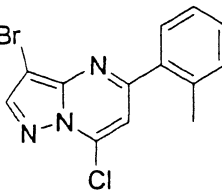
製備例 34 所製備之化合物 (0.10 克，0.435 毫莫耳) 之 CH_3CN (3 毫升) 溶液以 NBS (0.085 克，1.1 當量) 處理。反應混合物在室溫攪拌 1 小時且減壓濃縮。粗產物藉快速層析純化使用 20% EtOAc 之己烷溶液作為溶離液 (0.13 克，100% 產率)。LCMS: $\text{MH}^+ = 308$ 。

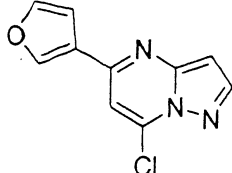
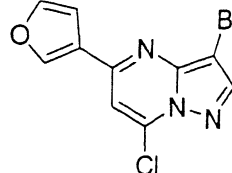
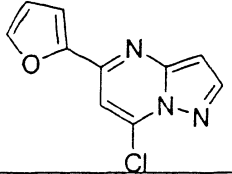
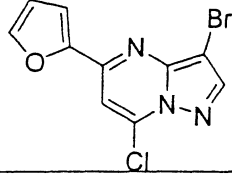
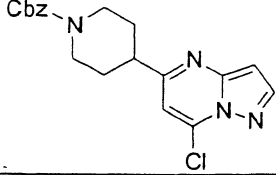
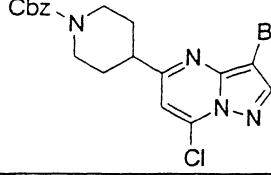
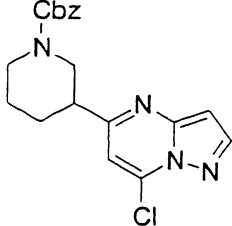
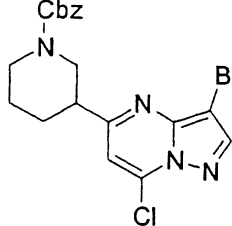
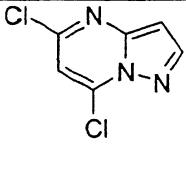
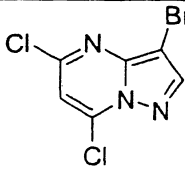
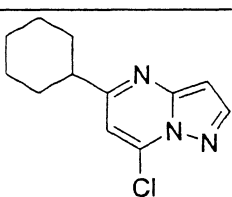
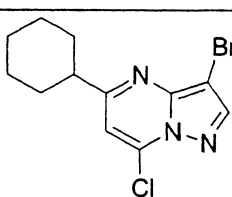
製備例 55-68.15

基本上同製備例 54 所述相同程序，僅以表 7 欄 2 所示之化合物替代，獲得表 7 欄 3 之化合物：

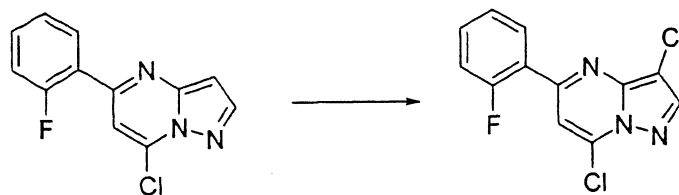
表 7

製備例	欄2	欄3	數據
55			LCMS: MH ⁺ = 326
56			LCMS: MH ⁺ = 342
57			LCMS: MH ⁺ = 376
58			LCMS: MH ⁺ =274
59			LCMS: MH ⁺ =288
60			

61			產率= 75% LCMS: MH ⁺ = 338
62			產率= 52% LCMS: MH ⁺ = 368
63			產率= 87% LCMS: MH ⁺ = 376
64			產率= 100% LCMS: MH ⁺ = 316
65			產率= 92% LCMS: MH ⁺ = 330
66			產率= 82% LCMS: MH ⁺ = 395
67			產率=88% LCMS: MH ⁺ =308
68			產率=100% LCMS: MH ⁺ =322

68.10			
68.11			
68.12			產率= 99 MH ⁺ =449
68.13			產率= 95 MH ⁺ =449
68.14			MH ⁺ =266
68.15			產率=定量 MH ⁺ =314

製備例 69



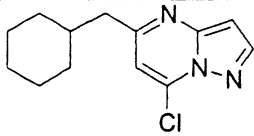
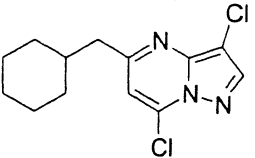
製備例 35 所製備之化合物 (0.3 克, 1.2 毫莫耳) 之 CH₃CN (15 毫升) 溶液以 NCS (0.18 克, 1.1 當量) 處理且所得溶液加熱回

流4小時。添加其他NCS(0.032克，0.2當量)且所得溶液回流攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，真空濃縮且殘留物藉快速層析使用20% EtOAc之己烷溶液作為溶離液純化(0.28克，83%產率)。LCMS: $MH^+ = 282$ 。

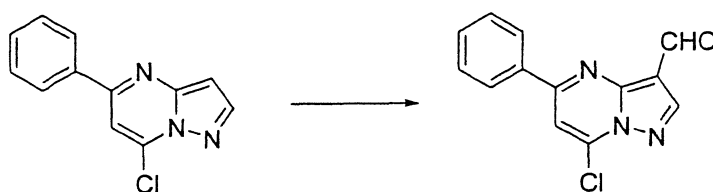
製備例 70：

基本上同製備例69所述相同程序，僅以表8欄2所示之化合物替代，獲得表8欄3之化合物：

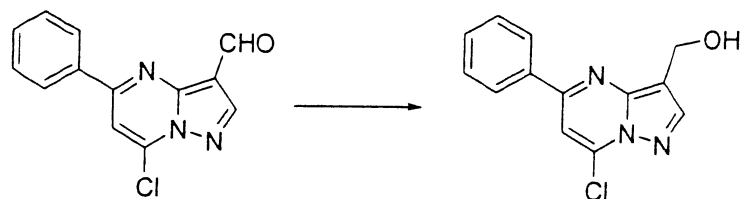
表 8

製備例	欄2	欄3	數據
70			產率= 82% LCMS: $MH^+ = 286$

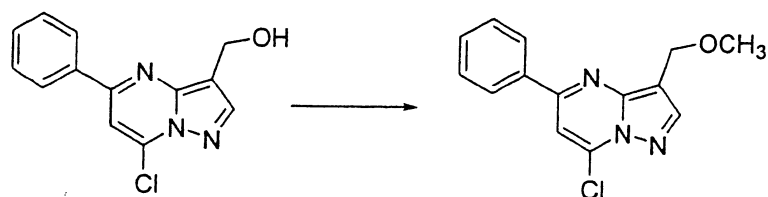
製備例 71：



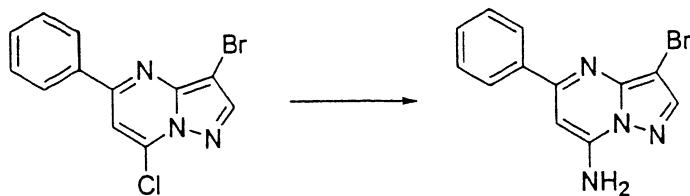
於製備例34之化合物(1.0克，4.35毫莫耳)之DMF(6毫升)溶液中添加 $POCl_3$ (1.24毫升，3.05當量)且所得混合物在室溫攪拌隔夜。反應混合物冷卻至 $0^\circ C$ 並藉添加冰捕捉過量之 $POCl_3$ 。所得溶液以1N NaOH中和，以 H_2O 稀釋並以 CH_2Cl_2 萃取。合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水，過濾並真空濃縮。粗產物藉快速層析純化使用5% MeOH之 CH_2Cl_2 溶液作為溶離液(0.95克，85%產率)。LCMS: $MH^+ = 258$ 。

製備例 72：

於製備例 71 之產物 (0.25 克，0.97 毫莫耳) 之 THF 溶液中添加 NaBH_4 (0.041 克，1.1 當量) 且所得溶液在室溫攪拌隔夜。反應混合物藉添加 H_2O 驟冷並以 CH_2Cl_2 萃取。合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水，過濾並減壓濃縮。粗產物藉快速層析純化使用 60:40 之己烷: EtOAc 混合物作為溶離液 (0.17 克，69% 產率)。LCMS: $\text{MH}^+ = 260$ 。

製備例 73：

製備例 72 之化合物 (0.12 克，0.462 毫莫耳)、硫酸二甲酯 (0.088 毫升，2.0 當量)、50% NaOH (0.26 毫升) 及催化量之 Bu_4NBr 之 CH_2Cl_2 (4 毫升) 之溶液在室溫攪拌隔夜。反應混合物以 H_2O 稀釋並以 CH_2Cl_2 萃取。合併之有機物以 Na_2SO_4 脫水，過濾並減壓濃縮。粗產物藉快速層析使用 30% EtOAc 之己烷溶液作為溶離液 (0.062 克，48% 產率)。

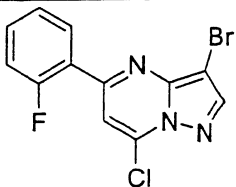
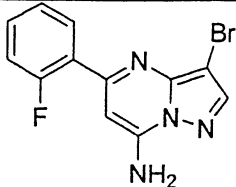
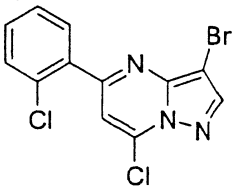
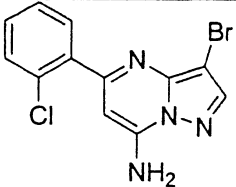
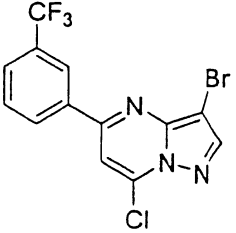
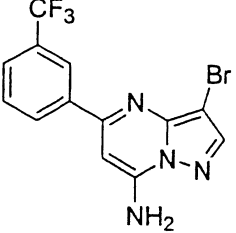
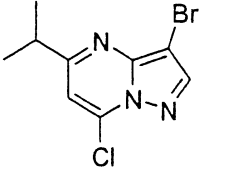
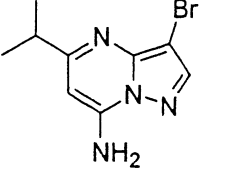
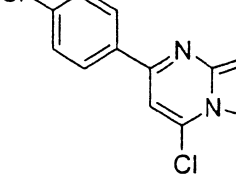
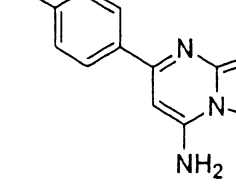
製備例 74：

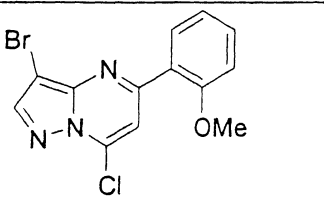
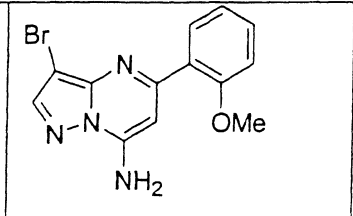
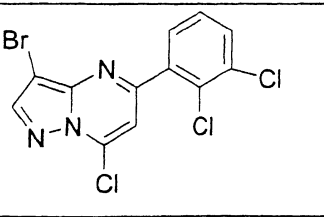
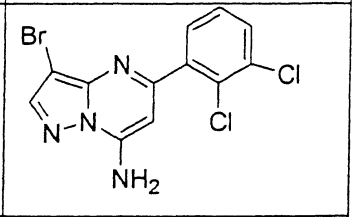
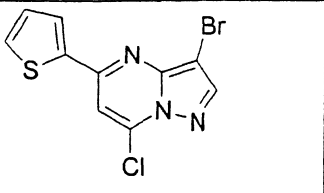
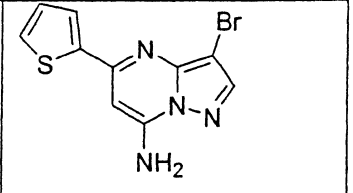
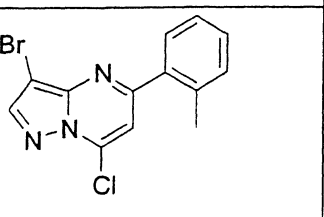
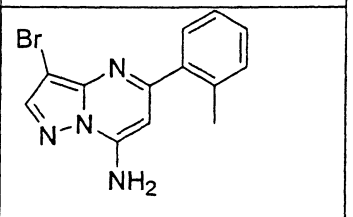
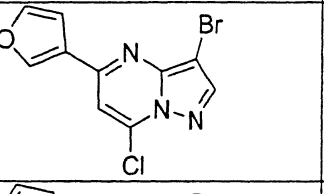
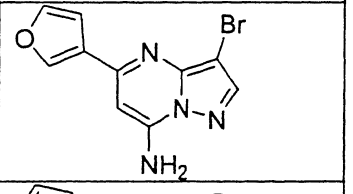
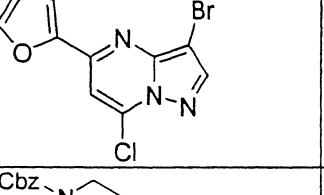
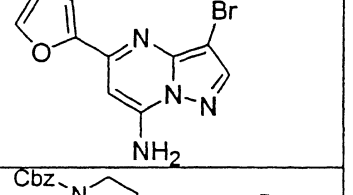
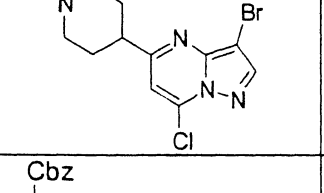
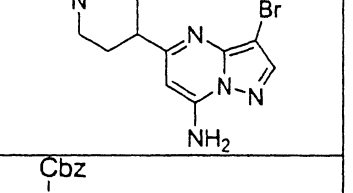
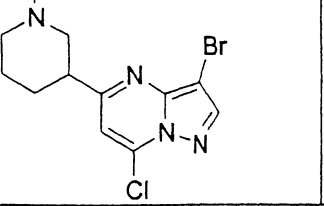
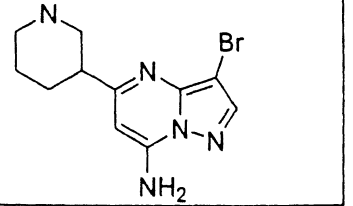
製備例 54 製備之化合物 (3.08 克, 10.0 毫莫耳)、2.0 M NH_3 之 2-丙醇 (50 毫升, 100.0 毫莫耳) 及 37% NH_3 水溶液 (10.0 毫升) 在密閉壓力容器中在 50°C 攪拌 1 天。蒸發溶劑且粗產物藉快速層析純化使用 3:1 CH_2Cl_2 :EtOAc 作為溶離液。獲得淡黃色固體 (2.30 克, 80%)。LCMS: $M^+ = 289$ 。

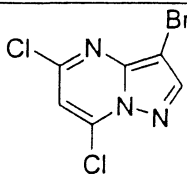
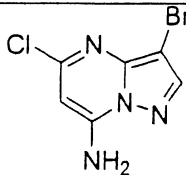
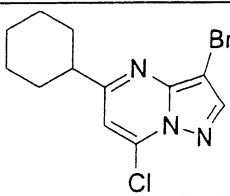
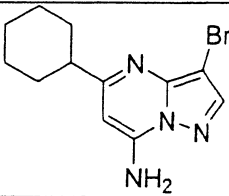
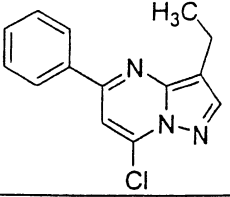
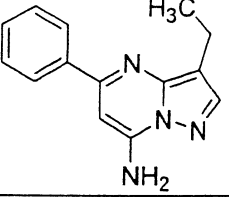
製備例 75-90：

基本上同製備例 74 所述相同程序，僅以表 8.10 欄 2 所示之化合物替代，獲得表 8.10 欄 3 之化合物：

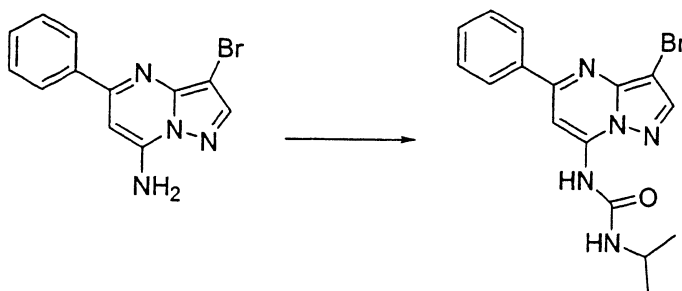
表 8.10

製備例	欄2	欄3
75		
76		
77		
78		
79		

80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		

88		
89		
90		

實例 1：

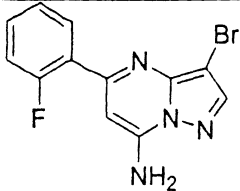
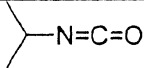
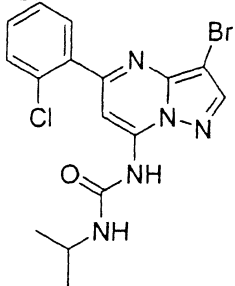
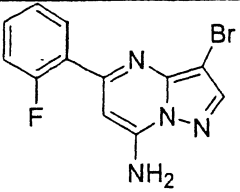
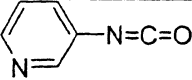
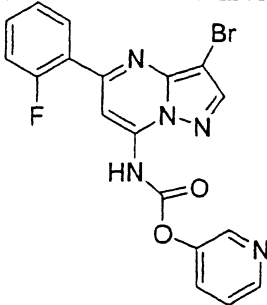
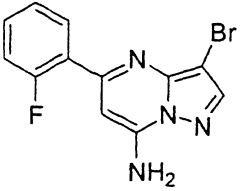
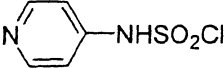
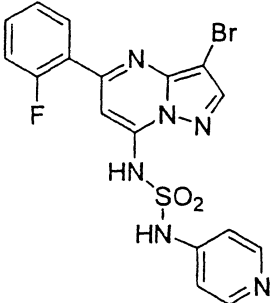
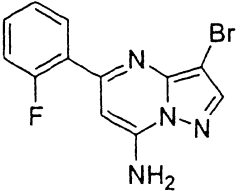
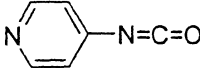
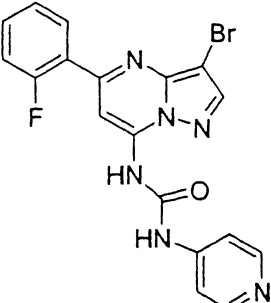


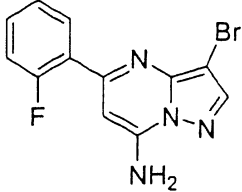
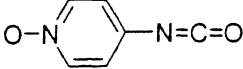
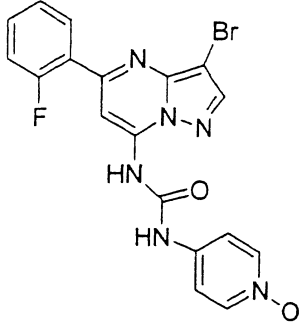
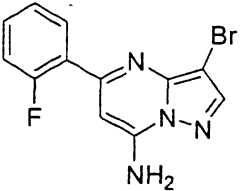
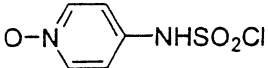
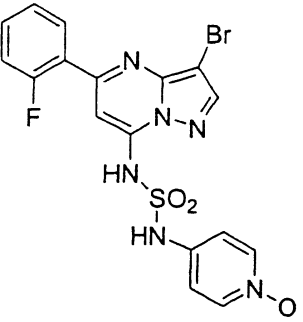
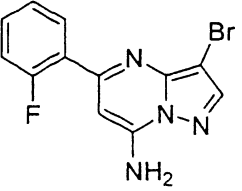
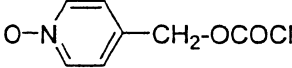
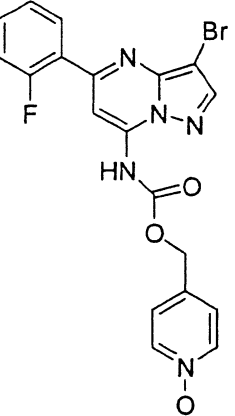
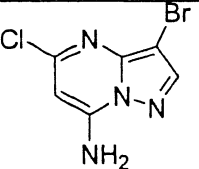
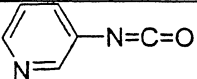
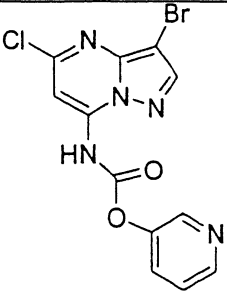
於製備例 74 所製備之化合物 (15 毫克，0.05 毫莫耳) 之 DMF (2 毫升) 溶液中添加 DMAP (1.0 毫克) 及異氰酸異丙酯 (30 微升)。反應混合物在 60°C 加熱 20 小時，冷卻至 rt 且分配於 EtOAc (20 毫升) 及 H₂O (20 毫升) 之間。移除有機層，以 Na₂SO₄ 脫水且濃縮獲得薄膜產物。該薄膜藉逆相 HPLC 純化獲得無色固體之最終化合物。MS: m/z=289.1。

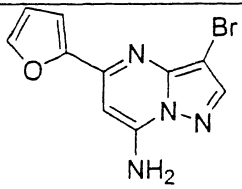
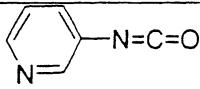
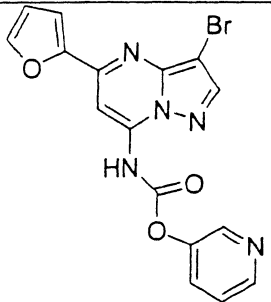
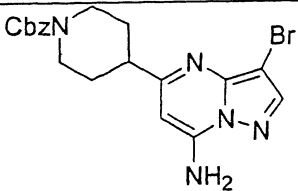
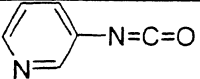
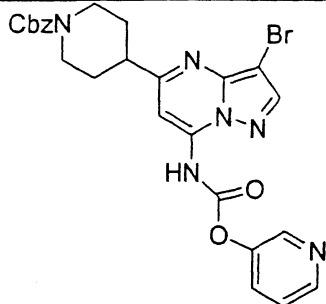
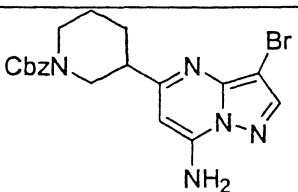
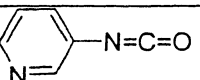
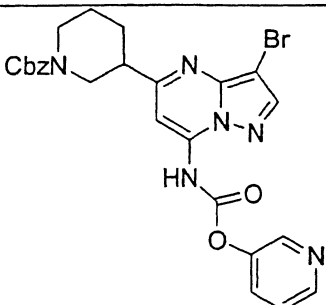
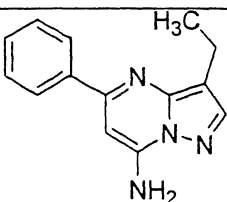
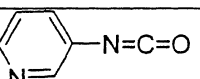
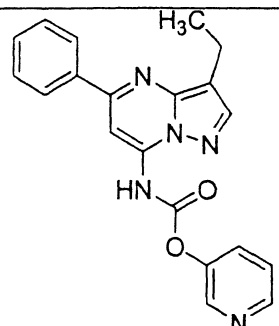
實例 2-13：

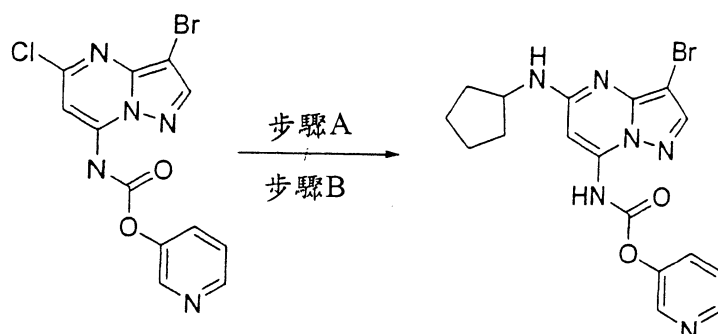
基本上同實例 1 所述相同程序，僅以表 9 欄 2 所示之化合物替代及使用適宜鹽化劑或磺鹽化劑 (有些例示說明於表 9 欄 3)，製備本發明所揭示之化合物，有些例示說明於表 9 欄 4。

表 9

實例	欄2	欄3	欄4
2			 ms: m/z = 323.1
3			
4			
5			

6			
7			
8			
9			

10	 <chem>Nc1cc(Br)c2nn(c1c2)c3ccoc3</chem>	 <chem>N=C=Oc1ccncc1</chem>	 <chem>N=C(OC1=CC=CC=N1)Nc2cc(Br)c3nn(c2c3)c4ccoc4</chem>
11	 <chem>Nc1cc(Br)c2nn(c1c2)c3cc(C4CCN(CC4)C(=O)OC5=CC=CC=C5)cc3</chem>	 <chem>N=C=Oc1ccncc1</chem>	 <chem>N=C(OC1=CC=CC=N1)Nc2cc(Br)c3nn(c2c3)c4cc(C5CCN(CC5)C(=O)OC6=CC=CC=C6)cc4</chem>
12	 <chem>Nc1cc(Br)c2nn(c1c2)c3cc(C4CCN(CC4)C(=O)OC5=CC=CC=C5)cc3</chem>	 <chem>N=C=Oc1ccncc1</chem>	 <chem>N=C(OC1=CC=CC=N1)Nc2cc(Br)c3nn(c2c3)c4cc(C5CCN(CC5)C(=O)OC6=CC=CC=C6)cc4</chem>
13	 <chem>Cc1cc(Cc2ccccc2)c3nn(c1c3)c4cc(N)cc4</chem>	 <chem>N=C=Oc1ccncc1</chem>	 <chem>N=C(OC1=CC=CC=N1)Nc2cc(Cc3ccccc3)c4nn(c2c4)c5cc(N)cc5</chem>

實例 14：步驟 A：

於實例9製備之化合物之二噁烷/DIPEA(2.5/1.0)溶液中在rt滴加環戊胺(1.2當量)。所得溶液回流攪拌16小時，冷卻至rt並減壓濃縮。粗物質藉製備性薄層層析(8x1000 μ M)純化。

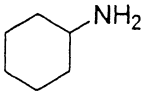
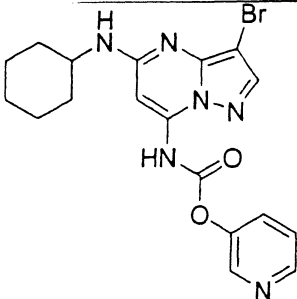
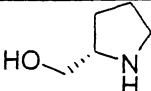
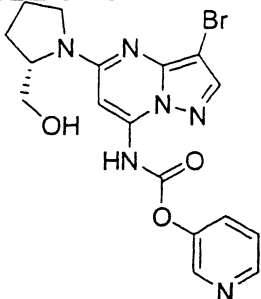
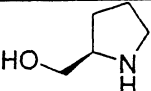
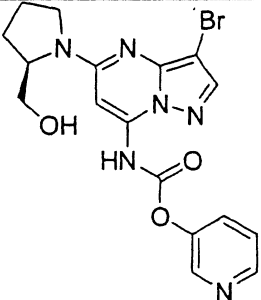
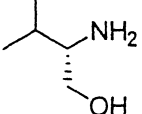
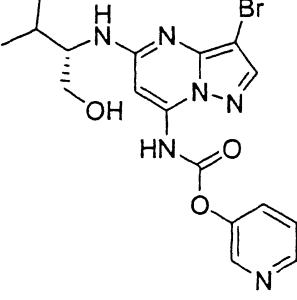
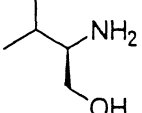
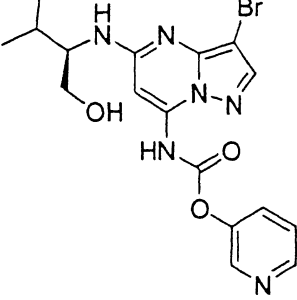
步驟 B：

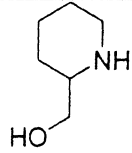
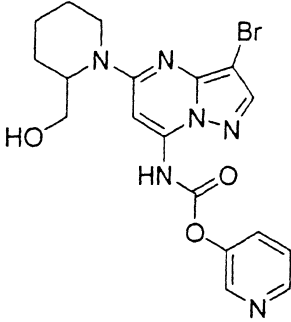
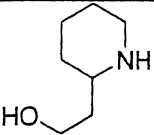
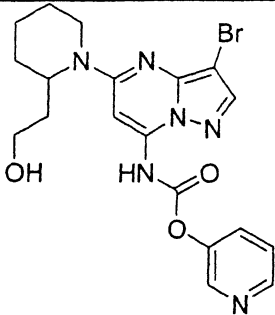
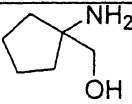
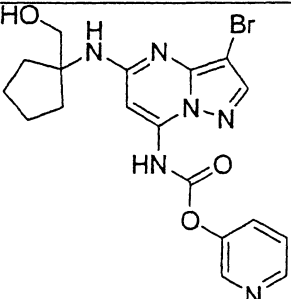
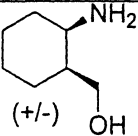
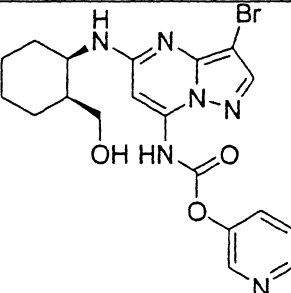
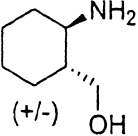
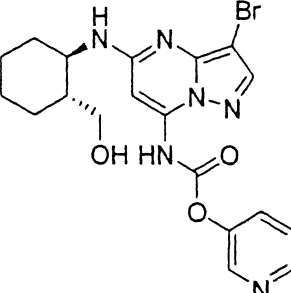
於實例14步驟A製備之化合物之 CH_2Cl_2 溶液中在rt滴加TFA(5當量)。所得溶液在rt攪拌18小時並減壓濃縮。粗物質再溶於 CH_2Cl_2 中且有機層依序以飽和 NaHCO_3 水溶液(2x2毫升)及食鹽水(1x2毫升)洗滌。有機層脫水(Na_2SO_4)，過濾並減壓濃縮。粗物質藉製備性薄層層析(8x1000 μ M)純化。

實例 15-24：

基本上同實例14所述相同程序，僅以表10欄2所示之氯化物替代，製備表10欄3之化合物：

表 10

實例	欄2	欄3
15		
16		
17		
18		
19		

20	 <chem>N[C@H](CO)C1CCCN1</chem>	 <chem>BrC1=CN2C(=N1)N=CN2NC(=O)Oc3ccncc3N[C@H](CO)C4CCCCN4</chem>
21	 <chem>N[C@H](CCO)C1CCCN1</chem>	 <chem>BrC1=CN2C(=N1)N=CN2NC(=O)Oc3ccncc3N[C@H](CCO)C4CCCCN4</chem>
22	 <chem>N[C@H](CO)C1CCCC1</chem>	 <chem>BrC1=CN2C(=N1)N=CN2NC(=O)Oc3ccncc3N[C@H](CO)C4CCCC4</chem>
23	 <chem>N[C@H](CO)C1CCCCC1</chem>	 <chem>BrC1=CN2C(=N1)N=CN2NC(=O)Oc3ccncc3N[C@H](CO)C4CCCCC4</chem>
24	 <chem>N[C@H](CO)C1CCCCC1</chem>	 <chem>BrC1=CN2C(=N1)N=CN2NC(=O)Oc3ccncc3N[C@H](CO)C4CCCCC4</chem>

分析：

對本發明化合物之分析可藉本技藝已知方法進行。下列為代表性分析：

桿病毒架構：週期素E藉PCR選殖入pVL1393(Pharming, La Jolla,加州)，而在胺基端添加5個組胺殘基而在鎳樹脂上純化。表現之蛋白質約為45kDa。CDK2藉PCR選殖入pVL1393，而在羧基端添加凝血素抗原決定基tag(YDVDPDYAS)。表現之蛋白質大小約為34kDa。

酵素製造：表現週期素E及CDK2之重組桿病毒以相等多價感染力(MOI=5)共同感染至SF9細胞中48小時。藉1000 RPM離心10小時收取細胞，接著粒片在冰上於5倍粒片體積之含50 mM Tris pH 8.0、150 mM NaCl、1% NP40、1 mM DTT及蛋白酶抑制劑(Roche診斷 GmbH, Mannheim,德國)之溶胞緩衝液中溶胞30分鐘。溶胞物在15000 RPM旋轉10分鐘且保留上澄液。5毫升鎳珠粒(對一升SF9細胞而言)以溶胞緩衝液(Qiagen GmbH,德國)洗滌3次。於桿病毒上澄液中添加咪唑至終濃度20 mM，接著以鎳珠粒在4℃培育45分鐘。蛋白質以含250 mM咪唑之溶胞緩衝液溶洗。溶離液於2升含50 mM Tris pH 8.0、1 mM DTT、10 mM MgCl₂、100 μM原鈣酸鈉及20%甘油脂激酶緩衝液終滲析隔夜。酵素整份在-70℃儲存。

體外激酶分析：於低蛋白質結合之96-洞盤(Corning公司, Corning, 紐約)中進行週期素E/CDK2激酶分析。酵素於含50 mM Tris pH 8.0、10 mM MgCl₂、1 mM DTT及0.1 mM

原鈳酸鈉之激酶緩衝液中稀釋至終濃度50微克/毫升。該等反應中所用之受質為衍生自Histon H1(購自Amersham, 英國)之生物素化之肽。該受質在冰上解凍並於激酶緩衝液中稀釋至2 μ M。化合物於10% DMSO中稀釋至所需濃度。對各激酶反應而言, 使20微升50微克/毫升之酵素溶液(1微克酵素)及20微升2 μ M受質溶液混合, 接著於各洞中與10微升稀釋化合物混合供測試。激酶反應藉添加50微升2 μ M ATP及0.1 μ Ci之³³P-ATP(購自Amersham, 英國)起始。反應在室溫進行1小時。反應藉添加200微升含0.1% Triton X-100、1 mM ATP、5 mM EDTA及5毫克/毫升鏈黴肽塗佈之SPA珠粒(購自Amersham, 英國)之終止緩衝液停止15分鐘。該SPA珠粒接著使用Filtermate環球收取機(Packard/Perkin Elmer生命科學公司)捕捉至96-洞GF/B過濾盤(Packard/Perkin Elmer生命科學公司)上。藉2 M NaCl洗滌該珠粒2次接著以含1%磷酸之2 M NaCl洗滌2次而消除非專一訊號。接著使用TopCount 96洞液體閃爍計數器(購自Packard/Perkin Elmer生命科學公司)測量放射活性訊號。

IC₅₀測定: 自所產生之抑制數據(各重複2次)自8個連續稀釋抑制化合物之點繪製劑量-相關曲線。化合物濃度相對%激酶活性(藉經處理樣品之CPM除以未經處理樣品之CPM所計算)作圖。為了產生IC₅₀值, 接著將劑量相關曲線套入標準S型曲線並藉非線性回歸分析衍生IC₅₀值。

雖然本發明已藉上述特定具體例加以描述, 但對熟知本技藝者而言之許多選擇、改質及其他變化將為易於推知

者。所有該等選擇、改質及其他變化欲落入本發明之精神及範圍內。

伍、中文發明摘要：

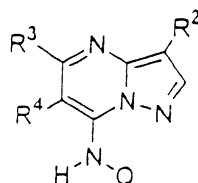
許多具體例中，本發明提供作為週期素倚賴性激酶之抑制劑之新一類吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物、製備此化合物之方法、含一或多種此化合物之醫藥組合物、製備包括一或多種此化合物之醫藥調配物之方法、及使用此化合物或醫藥組合物治療、預防、抑制或舒緩與CDKs有關之一或多種疾病之方法。

陸、英文發明摘要：

In its many embodiments, the present invention provides a novel class of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine 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. 一種下列結構式所示之化合物，

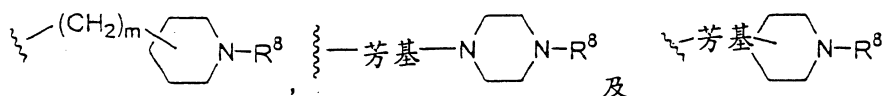
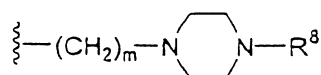


式 III

其中：

Q係選自 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 所成之組群；

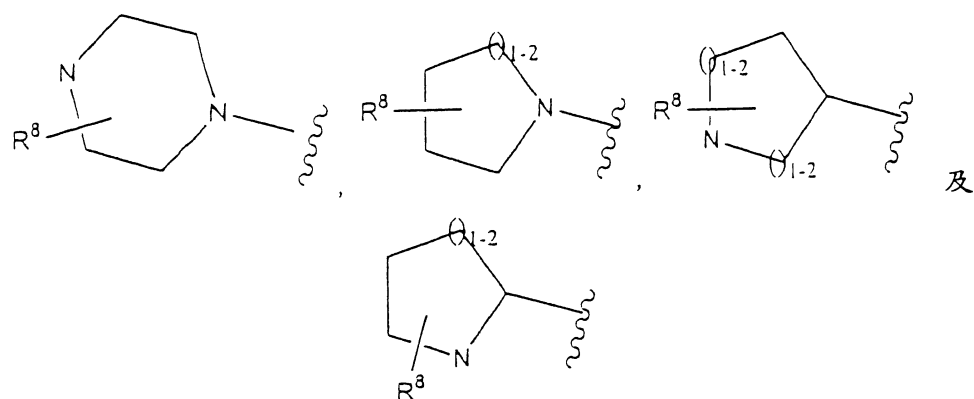
R^2 係選自由 R^9 、烷基、炔基、炔基烷基、環烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基、經1-6個 R^9 基取代之烷基(該 R^9 基可相同或不同且各 R^9 基係獨立選擇)、



其中 R^2 之上述定義中該芳基可為未經取代或視情況經一或多個基團取代，該基團可相同或不同且獨立選自由鹵素、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 SR^5 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 CF_3 、烷基、芳基及 $-\text{OCF}_3$ 所組成之組群；

R^3 係選自由下列所組成之組群： H 、鹵素、烷基、炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、環烷基、環烷基

烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、



其中 R^3 之該烷基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基及對上述 R^3 剛顯示之結構之雜環基團各可經或視情況可獨立經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 CN 、 $-OCF_3$ 、 $-(CR^4R^5)_nOR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-(CR^4R^5)_nNR^5R^6$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^6$ ；

R^4 為H、鹵基或烷基；

R^5 為H或烷基；

R^6 係選自由H、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基所組成之組群，其中該烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基可為未經取代或視情況經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜

環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ；

R^{10} 係選自由H、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基所組成之組群，其中該烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基可為未經取代或視情況經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ；

或視情況(i)基團 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 中之 R^5 及 R^{10} 或(ii)基團 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 中之 R^5 及 R^6 可一起形成環烷基或雜環基基團，該環烷基或雜環烷基基團各為未經取代或視情況獨立經一或多個 R^9 基取代；

R^7 係選自由烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基所組成之組群，其中 R^7 之該烷基、環烷基、雜芳基烷基、芳基、雜芳基及芳基烷基可為未經取代或視情況獨立經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、

$-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ；

R^8 係選自由 R^6 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 所組成之組群；

R^9 係選自鹵素、 CN 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ；

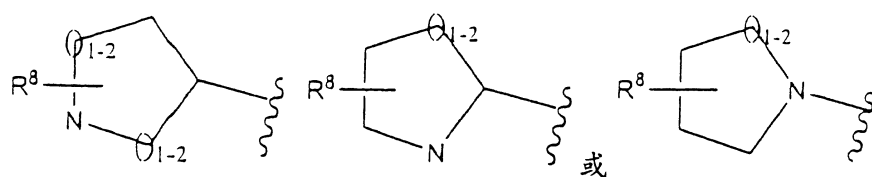
m 為0至4；及

n 為1至4。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^6 為 H 及 R^7 為未經取代之芳基、未經取代之雜芳基、經1-3個基團(該基團可相同或不同且獨立選自下列所組成之組群：苯基、吡啶基、噻吩基、鹵素、氰基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 CF_3 、烷基及 $-\text{OCF}_3$)取代之芳基、及經1-3個與芳基或雜芳基稠合之芳基之基團取代之雜芳基(該芳基或雜芳基可為未經取代或視情況經1-3個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基及噻唑基、鹵素、氰基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 CF_3 、烷基及 $-\text{OCF}_3$)；

R^2 為鹵素、 CF_3 、 CN 、低碳烷基、 $-\text{CH}_2-\text{OR}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、環烷基、芳基或雜芳基；及

R^3 為 H 、鹵素、低碳烷基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、環烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、雜環基烷基、

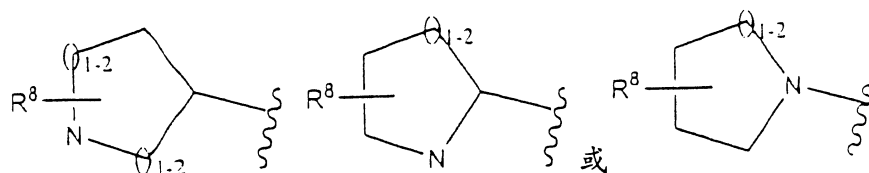


其中 R^3 之該烷基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基為未經取代或視情況獨立經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：鹵素、 CF_3 、 OCF_3 、低碳烷基、CN及 OR^5 。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^{10} 為H及 R^7 為未經取代之芳基、未經取代之雜芳基、經1-3個基團(該基團可相同或不同且獨立選自下列所組成之組群：苯基、吡啶基、噻吩基、鹵素、氰基、 $-OR^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 CF_3 、烷基及 $-OCF_3$)取代之芳基、及經1-3個與芳基或雜芳基稠合之芳基之基團取代之雜芳基(該芳基或雜芳基可為未經取代或視情況經1-3個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基及噻唑基、鹵素、氰基、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O_2)R^6$ 、 $-S(O_2)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 CF_3 、烷基及 $-OCF_3$)；

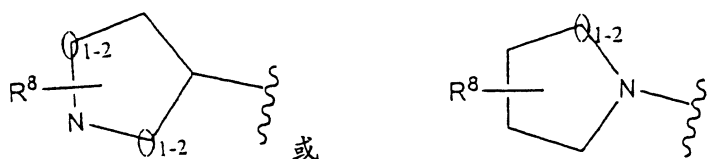
R^2 為鹵素、 CF_3 、CN、低碳烷基、 $-CH_2-OR^6$ 、 $-OR^6$ 、環烷基、芳基或雜芳基；及

R^3 為H、鹵素、低碳烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)OR^4$ 、環烷基、 $-NR^5R^6$ 、雜環基烷基、環烷基烷基、



其中 R^3 之該烷基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基為未經取代或視情況獨立經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：鹵素、 CF_3 、 OCF_3 、低碳烷基、CN及 OR^5 。

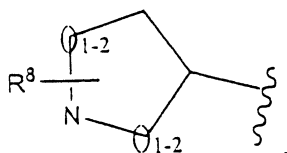
4. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^2 為鹵素、 $-CH_2OR^6$ 、CN、 CF_3 、低碳烷基、環丙基、 $C(O)OR^6$ 、 $-OR^6$ 或芳基。
5. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^3 為H、低碳烷基、環烷基、 $-C(O)OR^4$ 、芳基、雜芳基、環烷基烷基、



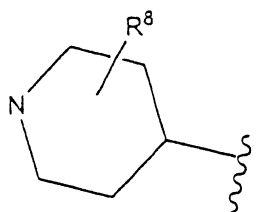
其中上述 R^3 所示之該烷基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環基視情況獨立經一或多個可相同或不同之基團取代，各基團獨立選自下列所組成之組群：鹵素、 CF_3 、低碳烷基、OMe、芳基、環丙基及CN。

6. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^4 為H。
7. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^5 為H。
8. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^6 為H及 R^7 為未經取代之芳基。
9. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^6 為H及 R^7 為未經取代之雜芳基。
10. 如申請專利範圍第9項之化合物，其中 R^7 為4-吡啶基。

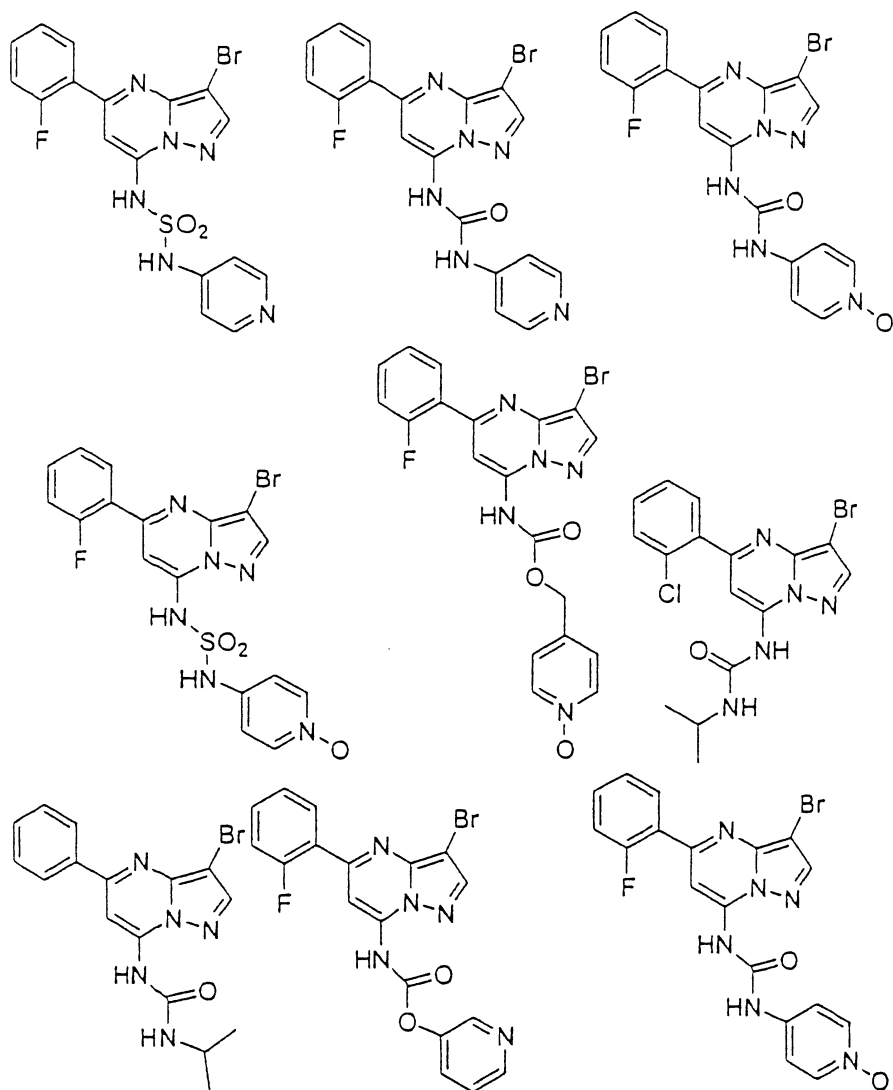
11. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^7 為4-吡啶基-N-氧離子。
12. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^7 為4-吡啶基及Q為 $-\text{SO}_2-\text{NHR}^7$ 。
13. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R^7 為4-吡啶基-N-氧離子及Q為 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^7$ 。
14. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^2 為Br。
15. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^2 為Cl。
16. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^2 為異丙基或乙基。
17. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^2 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。
18. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^2 為環丙基。
19. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^2 為CN。
20. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中 R^3 為低碳烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基或

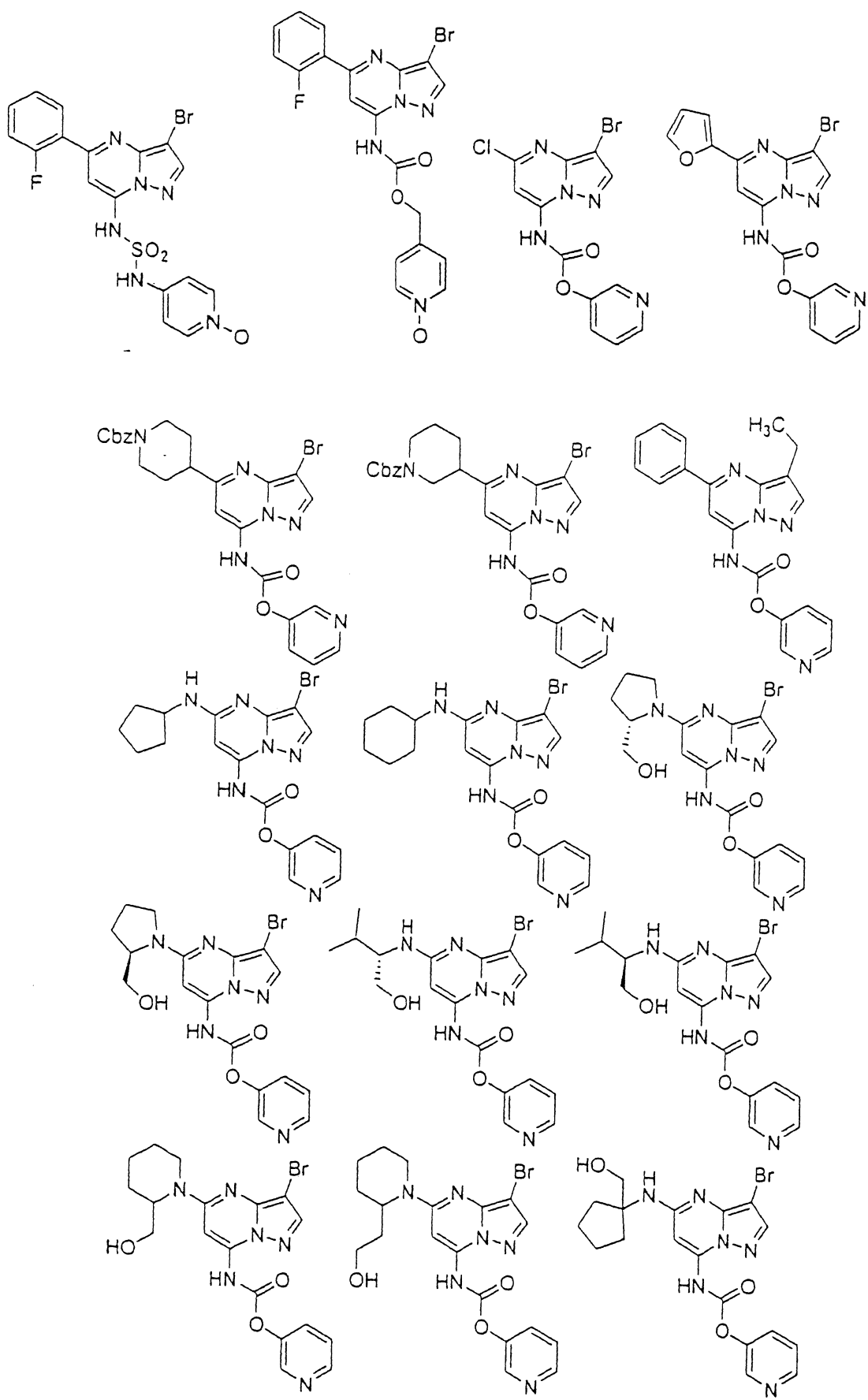


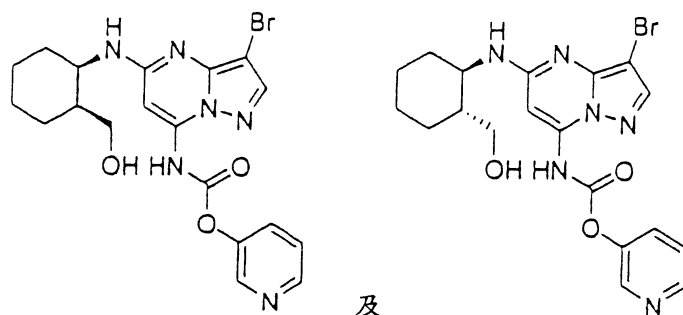
21. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中 R^3 為異丙基。
22. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中 R^3 為：



23. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中 R^3 為未經取代之苯基。
24. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中 R^8 為 $(CH_2)_nOH$ 或 $-(CH_2)_nOCH_3$ ，其中 n 為1或2。
25. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中 R^3 為經一或多個選自F、Br、Cl、低碳烷基、烷氧基及 CF_3 所組成組群之基取代之苯基。
26. 一種選自下列所成組群之化合物，

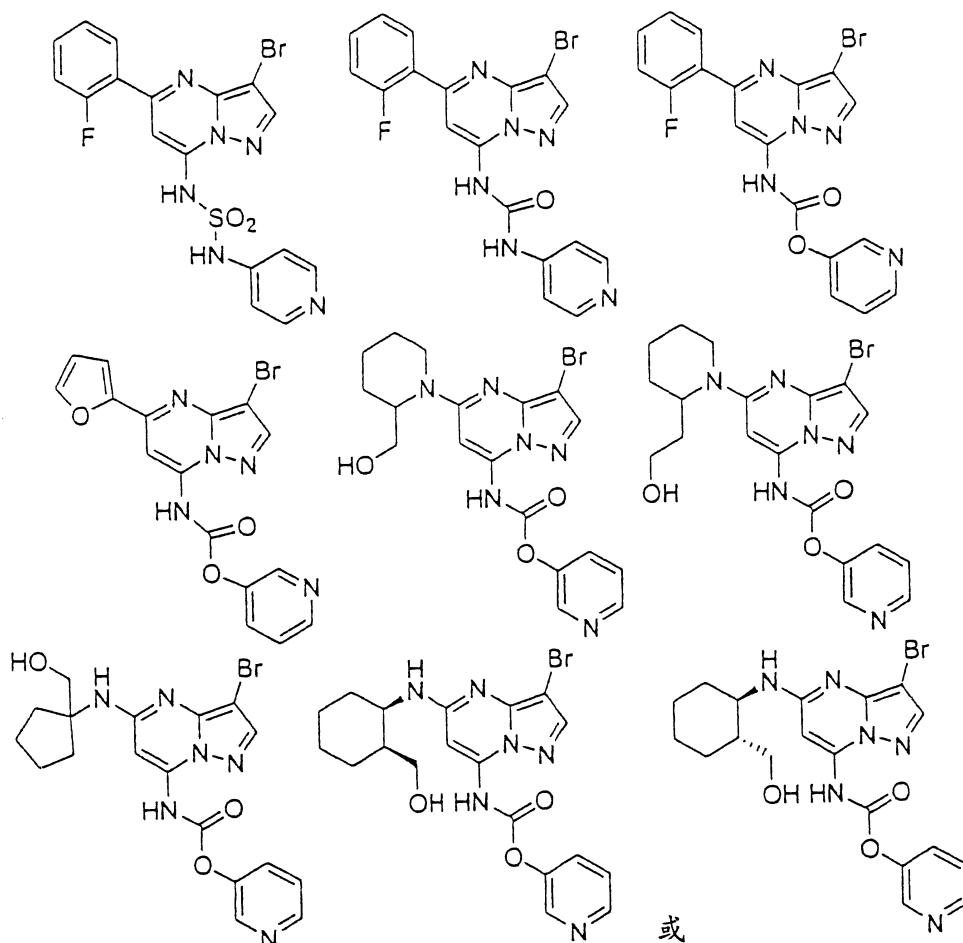






或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物。

27. 一種下列之化合物，



或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物。

28. 一種用於抑制一或多種週期素倚賴性激酶之醫藥組合
物，包括治療有效量之至少一種如申請專利範圍第1項之

化合物以及至少一種藥可接受性載劑。

29. 一種用於治療一或多種與週期素倚賴性激酶有關之疾病之醫藥組合物，包括治療有效量之至少一種如申請專利範圍第1項之化合物以及至少一種藥可接受性載劑。
30. 如申請專利範圍第29項之醫藥組合物，其中該週期素倚賴性激酶為CDK2。
31. 如申請專利範圍第29項之醫藥組合物，其中該疾病係選自下列所成之組群：膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺、小細胞肺癌、食道癌、膽囊癌、卵巢癌、胰癌、胃癌、頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌及皮膚癌、鱗狀細胞癌；白血癌、急性淋巴白血癌、急性淋巴胚細胞白血癌、B-細胞淋巴瘤、T-細胞淋巴瘤、霍金氏(Hodgkins)淋巴瘤、非霍金氏淋巴瘤、髮細胞淋巴瘤及布克特氏(Burkett's)淋巴瘤；急性及慢性骨髓性白血癌、脊髓發育不良徵候群及前骨髓細胞白血癌；纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤；星細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠瘤及神經鞘瘤；黑色瘤、精細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、外生性色素頸瘤、keratoctanthoma、甲狀腺卵胞癌及卡波西氏(Kaposi's)肉瘤。
32. 一種用於治療一或多種與週期素倚賴性激酶有關之疾病之醫藥組合，包括對需治療之哺乳類投予下列治療：

某量之第一種化合物，其為申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受鹽或其溶劑化物；及

某量之至少一種第二種化合物，該第二種化合物為抗

癌劑；

其中該量之第一種化合物及該第二種化合物可產生治療效果；與至少一種醫藥可接受性載劑。

33. 如申請專利範圍第32項之醫藥組合，另包括放射療法。
34. 如申請專利範圍第32項之醫藥組合，其中該抗癌劑係選自下列所組成之組群：制細胞劑、順氯胺鉑、多索鹵賓(doxorubicin)、坦羅特(taxotere)、坦醇(taxol)、依托嘯(etoposide)、艾諾泰肯(irinotecan)(或CPT-11)、肯托斯塔(camptostar)、托譜泰肯(topotecan)、帕克利坦(paclitaxel)、多嘯坦(docetaxel)、艾譜嘯酮(epothilone)、坦墨希分(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、胺甲喋呤(methotrexate)、泰默醯胺(temozolomide)、環磷醯胺、4-[2-[4-[(11R)-3,10-二溴-8-氯-6,11-二氫-5H-苯并[5,6]環庚并[1,2-b]吡啶-11-基]-1-派啶基]-2-氧代乙基]-1-派啶羧醯胺、替普法尼(tipifarnib)、L778,123(法呢基蛋白質轉移酶抑制劑)、BMS 214662(法呢基蛋白質轉移酶抑制劑)、愛利沙(Iressa)、塔希瓦(Tarceva)、對EGFR之抗體(如C225)、GLEEVEC、干擾酮(intron)、ara-C、阿霉素(adriamycin)、胞色烷(cytosan)、葛希塔賓(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥、氮芥(Chlormethine)、艾法醯胺(Ifosfamide)、美法倫(Melfalan)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、柏溴烷(Pipobroman)、曲他胺(Triethylenemelamine)、三伸乙基硫代磷醯胺(Triethylenethiophosphoramine)、馬利蘭(Busulfan)、卡默斯汀(Carmustine)、羅姆斯汀

(Lomustine)、斯特唑辛(Streptozocin)、達卡貝吡(Dacarbazine)、氟索利啉(Floxuridine)、噻塔賓(Cytarabine)、6-氫硫基嘌呤、6-硫代胍、磷酸氟達賓(Fludarabine phosphate)、喙利鉑(oxaliplatin)、雷可瓦寧(leucovorin)、分妥斯達汀(Pentostatine)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(Vindesine)、平陽黴素(Bleomycin)、更生黴素(Dactinomycin)、柔紅黴素(Daunorubicin)、多索鹵賓(Doxorubicin)、艾比鹵賓(Epirubicin)、艾達鹵賓(Idarubicin)、光輝黴素(Mithramycin)、去氧助間型黴素(Deoxycoformycin)、絲裂黴素-C(Mitomycin-C)、L-門冬醯胺酶、替尼泊(Teniposide) 17 α -乙炔基雌二醇、己烯雌酚、羥酮、潑尼松(Prednisone)、氟甲羥酮(Fluoxymesterone)、多莫斯坦酮丙酸鹽(Dromostanolone propionate)、羥內酯(Testolactone)、甲地孕酮乙酸鹽(Megestrol acetate)、甲基潑尼松、甲基羥丸酮、強的松(Prednisolone)、鼻浪花(Triamcinolone)、氯烯雌醚(Chlorotrianisene)、羥孕酮(Hydroxyprogesterone)、胺鹵米特(Aminogluthethimide)、雌莫斯汀(Estramustine)、甲羥孕酮乙酸鹽(Medroxyprogesteroneacetate)、利普胺(Leuprolide)、福特胺(Flutamide)、托瑞米分(Toremifene)、高瑞林(goserelin)、順氯胺鉑、碳胺鉑(Carboplatin)、羥基尿素、胺沙林(Amsacrine)、普卡貝吡(Procarbazine)、米多坦(Mitotane)、米托山酮(Mitoxantrone)、左米梭(Levamisole)、納瓦賓(Navelbene)、胺斯塔唑

(Anastrozole)、雷塔唑(Letrozole)、卡配烯塔賓(Capecitabine)、雷羅色分(Reloxafine)、多羅嚙吩(Droloxafine)或六甲蜜胺。

35. 一種醫藥組合物，包括治療有效量之如申請專利範圍第1項之化合物及至少一種醫藥可接受性載劑。
36. 如申請專利範圍第35項之醫藥組合物，又包括一或多種抗癌劑，係選自下列所組成之組群：制細胞劑、順氯胺鉑、多索鹵賓(doxorubicin)、坦羅特(taxotere)、坦醇(taxol)、依托嚙(etoposide)、CPT-11、艾諾泰肯(irinotecan)、肯托斯塔(camptostar)、托譜泰肯(topotecan)、帕克利坦(paclitaxel)、多嚙坦(docetaxel)、艾譜嚙酮(epothilone)、坦墨希分(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、胺甲喋呤(methotrexate)、泰默醯胺(temozolomide)、環磷醯胺、4-[2-[4-[(11R)-3,10-二溴-8-氯-6,11-二氫-5H-苯并[5,6]環庚并[1,2-b]吡啶-11-基]-1-派啶基]-2-氧代乙基]-1-派啶羧醯胺、Zarnestra®(替普法尼(tipifarnib))、L778,123(法呢基蛋白質轉移酶抑制劑)、BMS 214662(法呢基蛋白質轉移酶抑制劑)、愛利沙(Iressa)、塔希瓦(Tarceva)、對EGFR之抗體、GLEEVEC、干擾酮(intron)、ara-C、阿霉素(adriamycin)、胞色烷(cytosan)、葛希塔賓(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥、氮芥(Chlormethine)、艾法醯胺(Ifosfamide)、美法倫(Melfalan)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、柏溴烷(Pipobroman)、曲他胺(Triethylenemelamine)、三伸乙基硫代磷醯胺

(TriethylenethiopH ospH oramine)、馬利蘭(Busulfan)、卡默斯汀(Carmustine)、羅姆斯汀(Lomustine)、斯特唑辛(Streptozocin)、達卡貝咩(Dacarbazine)、氟索利啉(Flouxuridine)、噻塔賓(Cytarabine)、6-氫硫基嘌呤、6-硫代胍、磷酸氟達賓(Fludarabine pH ospH ate)、分妥斯達汀(Pentostatine)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(Vindesine)、平陽黴素(Bleomycin)、更生黴素(Dactinomycin)、柔紅黴素(Daunorubicin)、多索鹵賓(Doxorubicin)、艾比鹵賓(Epirubicin)、艾達鹵賓(Idarubicin)、光輝黴素(Mithramycin)、去氧助間型黴素(Deoxycoformycin)、絲裂黴素-C(Mitomycin-C)、L-門冬醯胺酶、替尼泊(Teniposide)、 17α -乙炔基雌二醇、己烯雌酚、睪酮、潑尼松(Prednisone)、氟甲睪酮(Fluoxymesterone)、多莫斯坦酮丙酸鹽(Dromostanolone propionate)、睪內酯(Testolactone)、甲地孕酮乙酸鹽(Megestrol acetate)、甲基潑尼松、甲基睪丸酮、強的松(Prednisolone)、鼻浪花(Triamcinolone)、氯烯雌醚(Chlorotrianisene)、羥孕酮(Hydroxyprogesterone)、胺鹵米特(Aminoglutethimide)、雌莫斯汀(Estramustine)、甲羥孕酮乙酸鹽(Medroxyprogesteroneacetate)、利普胺(Leuprolide)、福特胺(Flutamide)、托瑞米分(Toremifene)、高瑞林(goserelin)、順氯胺鉑、碳胺鉑(Carboplatin)、羥基尿素、胺沙林(Amsacrine)、普卡貝咩(Procarbazine)、米多坦(Mitotane)、米托山酮(Mitoxantrone)、左米梭(Levamisole)、納瓦賓(Navelbene)、胺斯塔唑

(Anastrozole)、雷塔唑(Letrozole)、卡配烯塔賓
(Capecitabine)、雷羅色分(Reloxafine)、多羅噻吩
(Droloxafine)或六甲蜜胺。

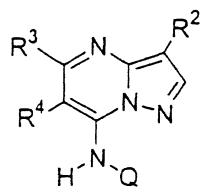
37. 如申請專利範圍第1項之化合物，係呈單離及純化態。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(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：



Formula III