



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201522337 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：103108434

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 11 日

(51)Int. Cl. : C07D471/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/12 美國

61/777,406

(71)申請人：亞闊股份有限公司(美國) ARQULE, INC. (US)

美國

(72)發明人：南戴夫 尼維德塔 NAMDEV, NIVEDITA (US)；王健強 WANG, JIANQIANG (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 199 頁

(54)名稱

經取代之三環吡唑並-嘧啶化合物類

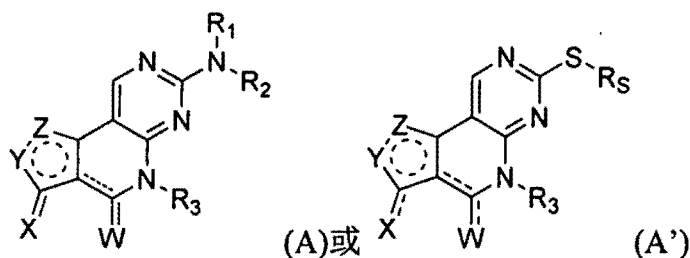
SUBSTITUTED TRICYCLIC PYRAZOLO-PYRIMIDINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明關於經取代之三環吡唑並-嘧啶化合物類及合成該等化合物之方法。本發明亦關於含有經取代之三環吡唑並-嘧啶化合物類之醫藥組成物及治療細胞增生性疾病(諸如癌症)之方法，該方法係藉由對需要治療之個體給予該等化合物和醫藥組成物。

The present invention relates to substituted tricyclic pyrazolo-pyrimidine compounds and methods of synthesizing these compounds. The present invention also relates to pharmaceutical compositions containing substituted tricyclic pyrazolo-pyrimidine compounds and methods of treating cell proliferative disorders, such as cancer, by administering these compounds and pharmaceutical compositions to subjects in need thereof.

(A)和(A')



發明摘要

※申請案號：103108434

C07D471/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

※申請日：103 年 03 月 11 日

※IPC 分類：A61K31/538 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之三環吡唑並-嘧啶化合物類

Substituted tricyclic pyrazolo-pyrimidine compounds

【中文】

本發明關於經取代之三環吡唑並-嘧啶化合物類及合成該等化合物之方法。本發明亦關於含有經取代之三環吡唑並-嘧啶化合物類之醫藥組成物及治療細胞增生性疾病(諸如癌症)之方法，該方法係藉由對需要治療之個體給予該等化合物和醫藥組成物。

【英文】

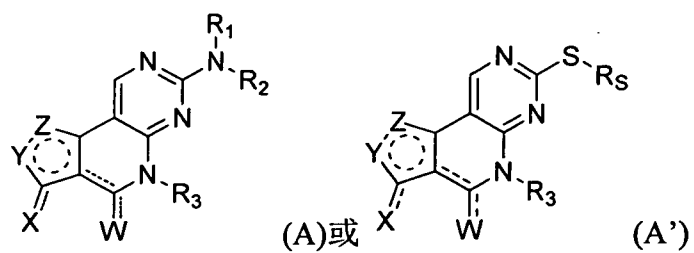
The present invention relates to substituted tricyclic pyrazolo-pyrimidine compounds and methods of synthesizing these compounds. The present invention also relates to pharmaceutical compositions containing substituted tricyclic pyrazolo-pyrimidine compounds and methods of treating cell proliferative disorders, such as cancer, by administering these compounds and pharmaceutical compositions to subjects in need thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：
(A)和(A')



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之三環吡唑並-嘧啶化合物類

Substituted tricyclic pyrazolo-pyrimidine compounds

相關申請案之交互參照

本申請案請求於 2013 年 3 月 12 日提出申請之美國申請案系列號 61/777,406 的優先權和權益，該申請案之內容係以參照方式整體納入本文。

【技術領域】

[0001] 本發明關於經取代之三環吡唑並-嘧啶化合物類。

【先前技術】

[0002] 癌症係美國之第二大死因，僅次於心臟病 (Cancer Facts and Figures 2004, American Cancer Society, Inc.)。儘管近來在癌症診斷和處置上有所進展，但是手術和放射線治療僅可治癒早期發現之癌症，且針對轉移性疾病之現行藥物治療大部分僅止於緩和性治療，甚少提供長期治療。即使有新穎化學治療法問世，仍然持續需要有效的新穎藥物以用於單一治療或與現有藥劑組合以作為第一線治療藥物，及作為治療抗藥性腫瘤之第二和第三線治療

藥物。

[0003] 癌細胞在定義上係屬異質性。例如，在單一組織或細胞類型中，多種突變“機轉”可導致癌之發生。據此，取自不同個體但源自相同組織及相同類型之腫瘤的癌細胞之間通常存在異質性。與某些癌症有關之常見的突變“機轉”可能在不同的組織類型之間存有差異(例如導致結腸癌之常見的突變“機轉”可能與導致白血病之常見的“機轉”不同)。因此，通常很難預測某種特定癌症是否對某種特定化學治療劑有所反應(Cancer Medicine, 5th Edition, Bast et al., B.C. Decker Inc., Hamilton, Ontario)。

[0004] 調節正常細胞生長和分化之細胞訊號傳導途徑之成分當失調時可導致細胞增生性疾病和癌症之發生。細胞傳訊蛋白質之突變可致使該等蛋白質以不當之量或於細胞週期之不當時間點表現或活化，因此可導致不受控制之細胞生長或細胞-細胞接觸性質之改變。例如，已知受體酪胺酸激酶因受體和配體之突變、基因重排、基因擴增及過度表現所造成之失調係與人癌症之發生及進展有關。

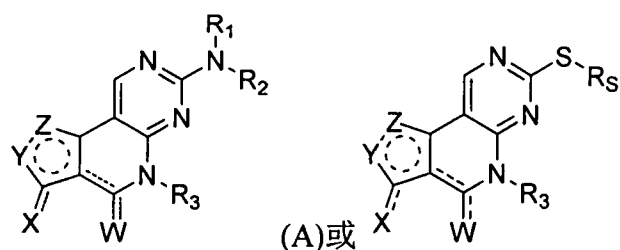
[0005] 於是，需要用於治療增生性疾病(其包括癌症)之新穎化合物和方法。本發明針對此等需求。

【發明內容】

發明簡述

[0006] 本發明提供經取代之三環吡啶並-嘧啶化合物類和治療增生性疾病之方法。特定地，本發明提供一種式

A 或 A'之化合物：



或彼之藥學上可接受之

鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。於式 A 中，該等變體 W、X、Y、Z、R₁、R₂ 及 R₃ 可選自下述發明詳細說明中所定義之各別化學實體的基團。

[0007] 本發明亦提供醫藥組成物，其包含本發明所描述之每一化學式的一或多種化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物及一或多種醫藥上可接受之載劑。

[0008] 本發明亦提供治療細胞增生性疾病之方法，其係藉由對需要治療之個體投予治療有效量之本發明所描述之每一化學式的化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物及醫藥上可接受之載劑，藉以治療該疾病。

[0009] 本發明亦提供治療癌症之方法，其係藉由對需要治療之個體投予治療有效量之本發明所描述之每一化學式的化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物及醫藥上可接受之載劑，藉以治療該癌症。

[0010] 本發明亦提供選擇性誘導癌前性細胞或癌性細胞之細胞死亡之方法，該方法係藉由使細胞與有效量之

本發明所描述之每一化學式的化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物及醫藥上可接受之載劑之組合接觸，使得接觸該細胞導致選擇性誘導該癌前性細胞或癌性細胞之細胞死亡。

[0011] 本發明提供合成本發明所描述之每一化學式的化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物之方法。

[0012] 本發明提供套組，其含有一或多種本發明所描述之每一化學式的化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。於一方面，本發明提供套組，其另含有醫藥活性成分。

[0013] 除非另有定義，本文所使用之所有技術和科學術語具有與發明所屬技術領域之一般人士所通常瞭解之相同意義。在本說明書中，單數形式亦包括多數形式，除非上下文另清楚指明。雖然類似於或等同於本文所描述者之方法和材料可被用於實施或測試本發明，但是下文描述適當之方法和材料。本文所述及之所有公開資料、專利申請案、專利及其他參考文獻係以參照方式納入。本文所引述之文獻不被認為係本申請專利之發明的先前技術。若有衝突，則以本說明書(包括定義)為主。此外，該等材料、方法及實施例僅係用於示例而非意圖限制。

[0014] 本發明之其他特徵和優點將顯見於下述之詳

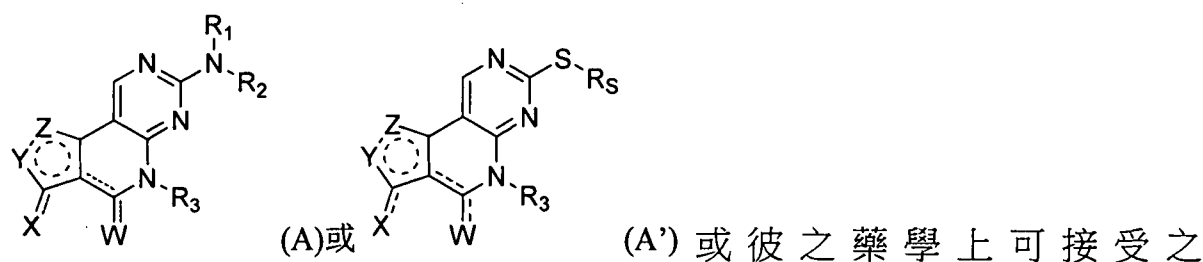
細說明和申請專利範圍。

發明詳細說明

1. 經取代之三環吡啶並-嘧啶化合物類

[0015] 本發明提供新穎之經取代之三環吡啶並-嘧啶化合物類、製備該等化合物或彼等之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物之合成方法、含有彼等之醫藥組成物及所揭露之化合物類及彼等之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物之多種用途。

[0016] 本發明提供一種式 A 或 A' 之化合物：



鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中 W 當藉由雙鍵與環結構連接時係 O，且當藉由單鍵與環結構連接時係氫、未經取代之 C₁-C₆ 烷基或經取代之 C₁-C₆ 烷基，其中該烷基係任意地經一或多個基取代，每個該等基係獨立選自鹵素、SH、OH、NO₂、NH₂、N[(C₁-C₆)烷基]₂、NH(C₁-C₆)烷基、N[(C₁-C₆)烷基]CO[(C₁-C₆)烷基]、NHCO(C₁-C₆)烷基、CON[(C₁-C₆)烷基]₂、CONH(C₁-C₆)烷基或 CN；

[0017] X 當藉由雙鍵與環結構連接時係 O，且當藉由

單鍵與環結構連接時係氫、未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 OR_{X1} 或 $NR_{X2}R_{X3}$ ，其中該烷基係任意地經一或多個基取代，每個該等基係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、CN 或 OCF_3 ；

[0018] R_{X1} 、 R_{X2} 及 R_{X3} 係各別獨立選自氫、未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_6-C_{10} 芳基或經取代之 C_6-C_{10} 芳基，其中該烷基或芳基係任意地經一或多個 R_{X4} 取代；

[0019] 每個 R_{X4} 係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、CN、 OCF_3 、 C_1-C_6 烷氧基或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

[0020] Y 和 Z 係各別獨立選自 N 或 NR_{N2} ；

[0021] R_{N2} 係選自氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

[0022] R_1 和 R_2 係各別獨立選自氫、未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_2-C_6 烯基、經取代之 C_2-C_6 烯基或 $(CH_2)_{0-3}-T_1$ ，其中該烷基或烯基係任意地經一或多個 R_4 取代；

[0023] 或 R_1 和 R_2 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、或包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該雜環係任意地經一或多個 R_6 取代；

[0024] T_1 係選自未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代

之 C_3-C_{10} 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環、未經取代之 C_6-C_{10} 芳基、經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜芳基，其中該環烷基、雜環、芳基或雜芳基係任意地經一或多個 R_4 取代；

[0025] R_3 係選自未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_2-C_6 烯基、經取代之 C_2-C_6 烯基、未經取代之 C_6-C_{15} 芳基、經取代之 C_6-C_{15} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜芳基、未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該烷基、烯基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環係任意地經一或多個 R_9 取代；

[0026] 每個 R_4 係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、CN、 OCF_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-

C₁₀ 芳氧基、未經取代之 C₁-C₆ 烷基、未經取代之 C₂-C₆ 烯基、未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜芳基、未經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該芳基、雜芳基、環烷基或雜環係任意地經一或多個 R₅ 取代；

[0027] 每個 R₅ 係獨立選自鹵素、C₁-C₆ 烷氧基、C₆-C₁₀ 芳氧基或未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基；

[0028] 每個 R₆ 係獨立選自未經取代之 C₁-C₆ 烷基、經取代之 C₁-C₆ 烷基、未經取代之 C₂-C₆ 烯基、經取代之 C₂-C₆ 烯基、未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜芳基，其中該烷基、烯基、芳基及雜芳基係任意地經一或多個 R₇ 取代；

[0029] 每個 R₇ 係獨立選自未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基或經取代之 C₆-C₁₀ 芳基，其中該芳基係任意地經一或多個 R₈ 取代；

[0030] 每個 R₈ 係獨立選自鹵素、OH、NO₂、NH₂、

$N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 CN 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 C_1-C_6 烷氧基、未經取代之 C_1-C_6 烷基、或未經取代之 C_2-C_6 烯基；且

[0031] 每個 R_9 係獨立選自未經取代之 C_6-C_{10} 芳基、經取代之 C_6-C_{10} 芳基、鹵素、 OH 、 NO_2 、 $COOH$ 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 OCF_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CN 、未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_2-C_6 烯基、未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N 、 O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳氧基或 $S(C_1-C_6)\text{烷基}$ ，其中該烷基或芳基係任意地經一或多個 R_{10} 取代；

[0032] 每個 R_{10} 係獨立選自鹵素、 OH 、 NO_2 、 $COOH$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 C_1-C_6 烷氧基、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 $S(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、未經取代之 C_6-C_{10} 芳基、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $NHC(O)O-Q-T$ 或 $NHC(O)-Q-T$ ；

[0033] Q 係 $(CH_2)_{0-6}$ ；

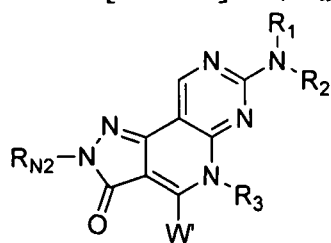
[0034] T 係選自鹵素、 OH 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 $NHC(O)(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、未經取代之 C_6-C_{10} 芳基、經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N 、 O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N 、 O 或 S 之雜

原子的經取代之雜芳基、未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該芳基、環烷基、雜芳基或雜環係任意地經一或多個 R_{12} 取代；

[0035] 每個 R_{12} 係獨立選自鹵素、OH、 NO_2 、未經取代之 C_1-C_6 烷基、 CF_3 、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳氧基、CN、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或 $N[(C_1-C_6 \text{ 烷基})]_2$ ；

[0036] R_5 係氫或未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基。

[0037] 本發明提供一種式 A1 之化合物：



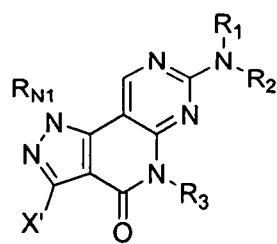
(A1) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0038] R_{N2} 係選自氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

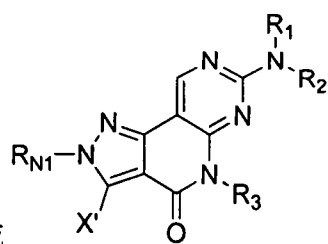
[0039] W' 係選自氫、未經取代之 C_1-C_6 烷基或經取代之 C_1-C_6 烷基，其中該烷基係任意地經一或多個基取代，每個該等基係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6 \text{ 烷基})]_2$ 、 $NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或 CN；且

[0040] R_1 、 R_2 及 R_3 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0041] 本發明提供一種式 A1a 或 A1b 之化合物：



(A1a)或



(A1b) 或彼之藥學上可接

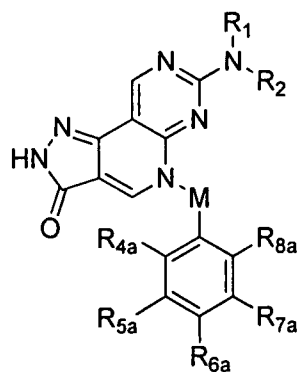
受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0042] R_{N1} 係選自氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

[0043] X' 係選自氫、未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 OR_{X1} 或 $NR_{X2}R_{X3}$ ，其中該烷基係任意地經一或多個基取代，每個該等基係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、CN 或 OCF_3 ；且

[0044] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{X1} 、 R_{X2} 及 R_{X3} 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0045] 本發明提供一種式 B 之化合物：



(B) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構

體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0046] M 係獨立選自單鍵、未經取代之 C_1-C_6 烷基或經取代之 C_1-C_6 烷基，其中該烷基係任意地經 R_{10} 取代；

[0047] 每個 R_{10} 係獨立選自鹵素、未經取代之 C_1-C_3

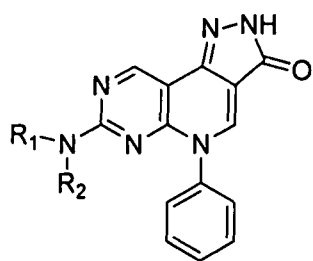
烷基、或 OH；

[0048] R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 R_{7a} 及 R_{8a} 係各別獨立選自氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、OH、 NO_2 、 $COOH$ 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、 CF_3 、 CH_2F 、 CF_2H 、 CN 、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代之 C_2 - C_6 烯基、未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳氧基或 $S(C_1-C_6 烷基)$ ，其中該芳基係任意地經 R_{11} 取代；

[0049] 每個 R_{11} 係選自 CN 、 OCF_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CF_2H 、鹵素、 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $S(C_1-C_6)烷基$ 、未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 或 $NH(C_1-C_6)烷基$ ；且

[0050] R_1 和 R_2 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

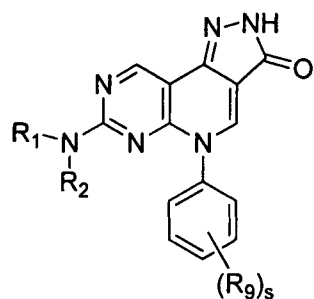
[0051] 本發明提供一種式 C 之化合物：



(C) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中 R_1 和 R_2 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化

學基團類型中任一者。

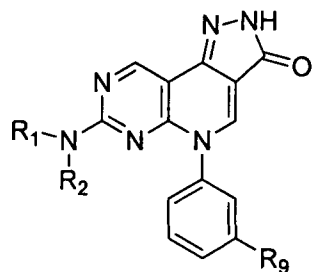
[0052] 本發明提供一種式 D 之化合物：



(D) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中 s 係選自 0、1、2、3、4 或 5；且

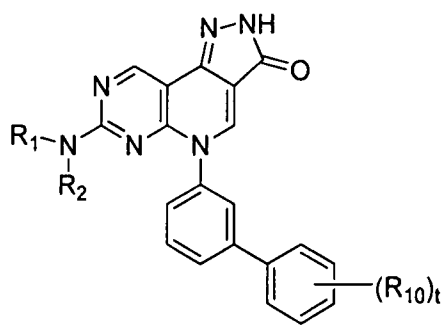
[0053] R_1 、 R_2 及 R_9 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0054] 本發明提供一種式 E 之化合物：



(E) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中 R_1 、 R_2 及 R_9 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0055] 本發明提供一種式 F 之化合物：

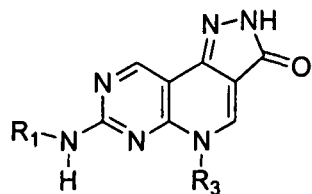


(F) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或

衍生物，其中 t 係選自 0、1、2、3、4 或 5；且

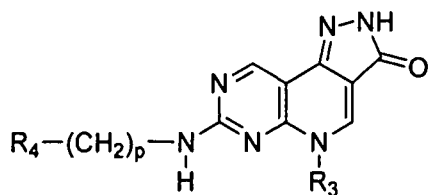
[0056] R_1 、 R_2 及 R_{10} 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0057] 本發明提供一種式 G 之化合物：



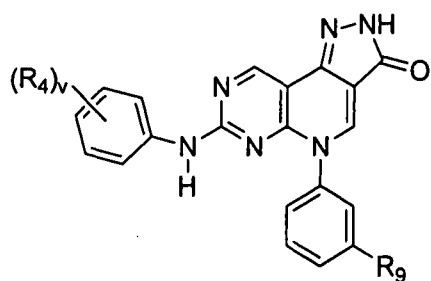
(G) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中 R_1 和 R_3 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0058] 本發明提供一種式 H 之化合物：



(H) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中 p 係選自 0、1、2 或 3，且 R_3 和 R_4 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0059] 本發明提供一種式 I 之化合物：

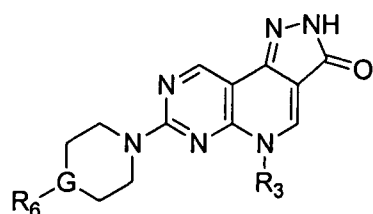


(I) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中 v 係選自 0、1、2、3、4 或 5；且

[0060] R_4 和 R_9 係選自式 A 所定義者或本文所定義之

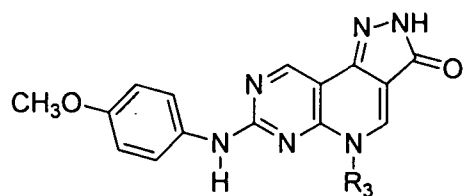
化學基團類型中任一者。

[0061] 本發明提供一種式 J 之化合物：



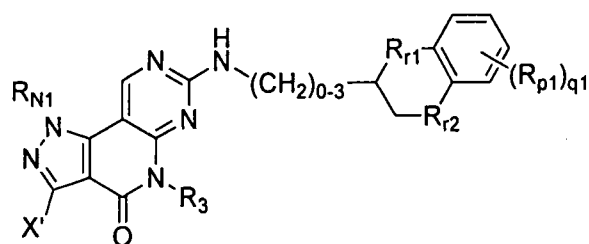
(J) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中 G 係選自 N 或 O 且 R₃ 和 R₆ 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。當 G 係 O 時，R₆ 不存在。

[0062] 本發明提供一種式 K 之化合物：

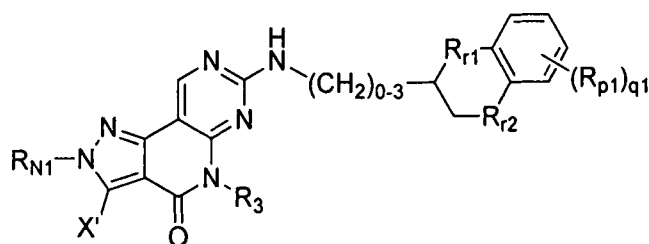


(K) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中 R₃ 係選自式 A 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0063] 本發明提供一種式 La 或 Lb 之化合物：



(La)或



(Lb)

或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

R_{r1} 和 R_{r2} 係各別獨立選自 O 或 NR_{13} ；

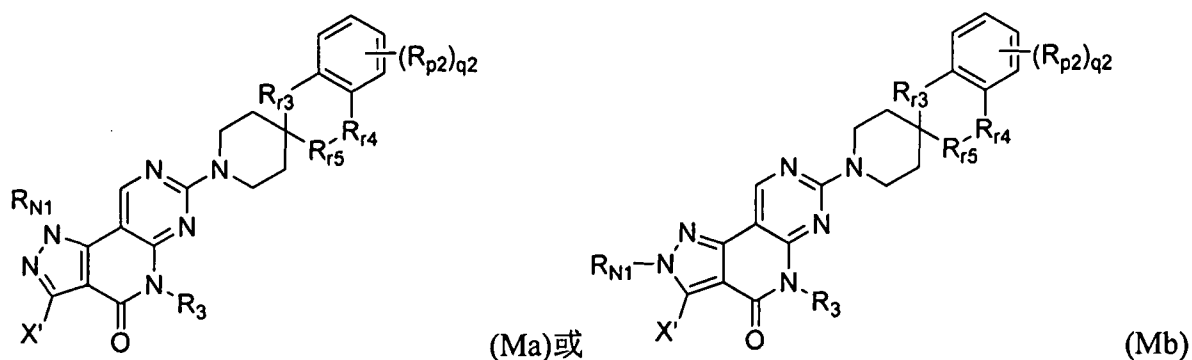
q_1 係 0、1、2、3 或 4；

每個 R_{p1} 係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、CN、 OCF_3 、 C_1-C_6 烷氧基或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

R_{13} 係選自氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基；且

X' 、 R_{N1} 及 R_3 係選自式 A、A1a 或 A1b 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0064] 本發明提供一種式 Ma 或 Mb 之化合物：



或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

R_{r3} 、 R_{r4} 及 R_{r5} 係各別獨立選自 O 或 NR_{13} ；

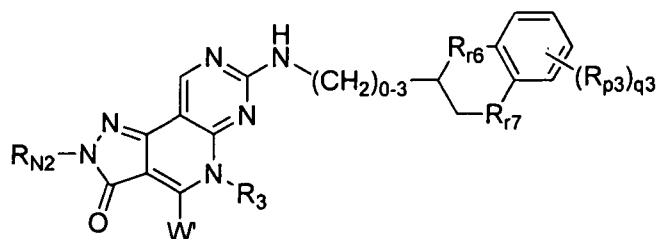
q_2 係 0、1、2、3 或 4；

每個 R_{p2} 係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、CN、 OCF_3 、 C_1-C_6 烷氧基或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

R_{13} 係選自氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基；且

X' 、 R_{N1} 及 R_3 係選自式 A、A1a 或 A1b 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0065] 本發明提供一種式 N 之化合物：



(N) 或彼之藥學上可接受之

鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

R_{r6} 和 R_{r7} 係各別獨立選自 O 或 NR_{13} ；

q_3 係 0、1、2、3 或 4；

每個 R_{p3} 係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、CN、 OCF_3 、 C_1-C_6 烷氧基或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

R_{13} 係選自氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基；且

W' 、 R_{N2} 及 R_3 係選自式 A 或 A1 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0066] 本發明之範圍包括所有化合物和彼等之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。雖然本發明所描述之每一化學式的所有化合物或彼等之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物係有用的，但是某些類型將描述於下述段落中：

1) R_1 和 R_2 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未

經取代之雜環、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該雜環係任意地經一或多個 R_6 取代；

2) R_1 和 R_2 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、或包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該雜環係選自嗎啉、哌嗪、哌啶、氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基或螺[色滿-哌啶基]，再者其中該雜環係任意地經一或多個 R_6 取代；

3) R_1 和 R_2 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環；

4) R_1 和 R_2 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該雜環係經 R_6 取代；

5) R_1 和 R_2 及與彼等連接之氮原子一起形成未經取代之雜環，該雜環選自嗎啉、哌嗪、哌啶、氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷基或螺[色滿-哌啶基]；

6) R_1 和 R_2 及與彼等連接之氮原子一起形成經取代之雜環，該雜環選自嗎啉、哌嗪或哌啶，其中該雜環係經 R_6 取代，該 R_6 選自 CH_2R_7 、4-吡啶、2-吡啶或吡嗪，再者其中 R_7 係未經取代之苯基；

7) R_6 選自未經取代之 C_6-C_{10} 芳基、經取代之 C_1-C_6

烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基，其中該烷基係經 R_7 取代；

8) R_6 選自 CH_2R_7 、4-吡啶、2-吡啶或吡嗪；

9) R_6 係經 R_7 取代之 C_1 - C_6 烷基；

10) R_7 係未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基；

11) R_7 係未經取代之苯基；

12) R_1 或 R_2 之一係選自 H、未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代之 C_1 - C_6 烷基，其中該烷基係任意地經一或多個 R_4 取代；

13) R_1 或 R_2 之一係 $CH_2CH_2R_4$ ；

14) R_1 或 R_2 之一係選自 H、 CH_3 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 CH_2CH_2OH ；

15) R_1 或 R_2 之一係 H；

16) R_1 或 R_2 之一係 CH_3 ；

17) R_1 或 R_2 之一係選自經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜芳基，其中該烷基、芳基及雜芳基係任意地經一或多個 R_4 取代；

18) R_1 或 R_2 之一係經 R_4 取代之 C_1 - C_6 烷基；

19) R_1 或 R_2 之一係選自 CH_2R_4 或 $CH_2CH_2R_4$ ；

20) R_1 或 R_2 之一係 CH_2R_4 ；

21) R_1 或 R_2 之一係 $CH_2CH_2R_4$ ；

22) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係經 R_4 取代之 C_1 - C_6 烷基；

23) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 或 $CH_2CH_2R_4$ ；

24) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 ；

25) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 $CH_2CH_2R_4$ ；

26) R_4 係選自 OH、SH、 C_1 - C_6 烷氧基、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 或 $NH(C_1-C_6)烷基$ ；

27) R_4 係選自鹵素、OH、經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、未經取代之 C_3 - C_8 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳氧基或 SO_2NH_2 ，其中該芳基係任意地經一或多個 R_5 取代；

28) R_4 係選自經取代之苯基、未經取代之苯基、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OC_6H_5 、OH、3-吡啶、2-吡啶、 CH_3 、呋喃、四氫呋喃、環丙基或 SO_2NH_2 ，其中該苯基係任意地經一或多個 R_5 取代；

29) R_4 係經單取代之苯基；

30) R_4 係經二取代之苯基；

31) R_4 係經三取代之苯基；

32) R_4 係經一或多個 R_5 取代之苯基；

33) R_4 係選自二氫苯並噁嗪基(例如 3,4-二氫-2H-苯並 [b][1,4]噁嗪)、色滿基、二氫苯並二氧雜環己烷基(例如 2,3-二氫苯並 [b][1,4]二氧雜環己烷)，每個該等基係任意地經一或多個獨立選自鹵素、 NH_2 或未經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基之基取代；

34) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_4$ ，其中 R_4 係經單取代之苯基或經二取代之苯基；

35) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 ，其中 R_4 係經單取代之苯基或經二取代之苯基；

36) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_4$ ，其中 R_4 係經單取代之苯基或經二取代之苯基；

37) R_5 係選自鹵素、未經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基；

38) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_4$ ，其中 R_4 係未經取代之苯基、經單取代之苯基或經二取代之苯基，其中該苯基係經 R_5 取代，該 R_5 選自鹵素、未經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基；

39) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_4$ ，其中 R_4 係經單取代之苯基或經二取代之苯基，其中該苯基係經 R_5 取代，該 R_5 選自鹵素、未經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基；

40) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 或 $CH_2CH_2R_4$ ，其中 R_4 係經單取代之苯基或經二取代之苯基，其中該苯基係經 R_5 取代，該 R_5 選自 Cl、F、未經取代之苯基、 OCH_3 或 OC_6H_5 ；

41) R_5 係選自 Cl、F、未經取代之苯基、 OCH_3 或 OC_6H_5 ；

42) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 或 $CH_2CH_2R_4$ ，其中 R_4 係選自二氫苯並噁嗪基(例如 3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪)、色滿基、二氫苯並二氧雜環己烷基(例如 2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷)，每個該等基係任意地經取代；

43) R_3 係選自未經取代之 C_6-C_{10} 芳基或經取代之 C_6-C_{10} 芳基，其中 R_3 係任意地經一或多個 R_9 取代；

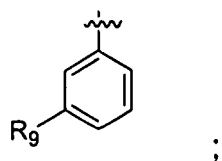
44) R_3 係未經取代之 C_6-C_{10} 芳基；

45) R_3 係未經取代之苯基；

46) R_3 係經一或多個 R_9 取代之 C_6-C_{10} 芳基；

47) R_3 係經一或多個 R_9 取代之苯基；

48) R_3 係於第 3 位置經 R_9 取代之苯基，例如



49) R_3 係經單取代之苯基；

50) R_3 係 2-經取代之苯基；

51) R_3 係 3-經取代之苯基；

52) R_3 係 4-經取代之苯基；

- 53) R_3 係經二取代之苯基；
- 54) R_3 係 2,3-經二取代之苯基；
- 55) R_3 係 3,4-經二取代之苯基；
- 56) R_3 係 2,4-經二取代之苯基；
- 57) R_3 係 3,5-經二取代之苯基；
- 58) R_3 係 2,6-經二取代之苯基；
- 59) R_3 係 3,6-經二取代之苯基；
- 60) R_3 係經二取代之苯基且每個 R_9 係相同；
- 61) R_3 係經三取代之苯基；
- 62) R_3 係經 2,3,4-三取代之苯基；
- 63) R_3 係經 2,4,5-三取代之苯基；
- 64) R_3 係經 2,4,6-三取代之苯基；
- 65) R_3 係經 3,4,5-三取代之苯基；
- 66) R_3 係經 2,3,5-三取代之苯基；
- 67) R_3 係經 2,3,6-三取代之苯基；
- 68) R_3 係未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基，該環烷基選自環丙基、環丁基、環戊基或環己基；
- 69) R_3 係未經取代之環己基；
- 70) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 或 $CH_2CH_2R_4$ ，其中 R_4 係經單取代之苯基或經二取代之苯基，其中該苯基係經 R_5 取代，該 R_5 選自 Cl、F、未經取代之苯基、 OCH_3 或 OC_6H_5 ，且 R_3 係未經取代之苯基；
- 71) R_9 係選自包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、未經取代之

C_6-C_{10} 芳基或經取代之 C_6-C_{10} 芳基，其中該芳基係任意地經一或多個 R_{10} 取代；

72) R_9 係經取代之苯基、未經取代之苯基、苯並呋喃、喹啉、呋喃、未經取代之萘、經取代之萘、噻吩或吡啶，其中該苯基和萘係任意地經一或多個 R_{10} 取代；

73) R_9 係經 R_{10} 取代之 C_6-C_{10} 芳基；

74) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 或 $CH_2CH_2R_4$ ，其中 R_4 係經單取代之苯基或經二取代之苯基，其中該苯基係經 R_5 取代，該 R_5 選自 Cl、F、未經取代之苯基、 OCH_3 或 OC_6H_5 ，且 R_3 係於第 3 位置經 R_9 取代之苯基；

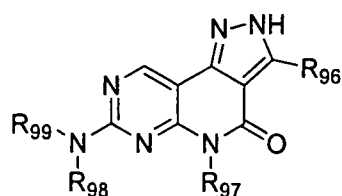
75) R_{10} 係選自鹵素、 OCF_3 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷氧基、未經取代之 C_1-C_6 烷基、 $S(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、未經取代之 C_6-C_{10} 芳基、CN、 $N([C_1-C_6 \text{ 烷基}])_2$ 、 $NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或 NH_2 ；

76) R_{10} 係選自 F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、丙氧基、喹啉、呋喃、甲基、異丙基、三級丁基、戊基、苯並呋喃、萘、經甲基取代之萘、 SCH_2CH_3 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、吡啶、苯基、噻吩、吡啶或二甲基胺基；

77) R_1 或 R_2 之一係 H 且 R_1 或 R_2 之另一者係 CH_2R_4 或 $CH_2CH_2R_4$ ，其中 R_4 係經單取代之苯基或經二取代之苯基，其中該苯基係經 R_5 取代，該 R_5 選自 Cl、F、未經取代之苯基、 OCH_3 或 OC_6H_5 ，且 R_3 係於第 3 位置經 R_9 取代之苯基，再者其中 R_9 係未經取代之苯基或經一或二個 R_{10} 取代之苯基；

- 78) 本文所描述之化學式的任一者；
- 79) 所例示之任一化合物；
- 80) 該化合物係藥學上可接受之鹽；
- 81) 該化合物係互變異構體；
- 82) 該化合物係前藥；
- 83) 該化合物係代謝物；
- 84) 該化合物係溶劑化物；
- 85) 該化合物係類似物；
- 86) 該化合物係衍生物；
- 87) 該化合物係多晶型物。

[0067] 本發明提供一種式 X 之化合物：



(X) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0068] R₉₆ 係選自氫、未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷基、OH、NH₂、NH[(C₁-C₆)烷基]或 N[(C₁-C₆)烷基]₂；

[0069] R₉₇ 係選自未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷基、包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環之未經取代或經取代之 C₆-C₁₅ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜

環；

[0070] R_{98} 和 R_{99} 係各別獨立選自氫、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、或 $(CH_2)_{0-3}-T_1$ ，或 R_{98} 和 R_{99} 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環；且

[0071] T_1 係選自包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環之未經取代或經取代之 C_6-C_{15} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環。

[0072] 例如， R_{96} 係氫。

[0073] 例如， R_{96} 係未經取代之 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基及丙基)。

[0074] 例如， R_{96} 係 NH_2 。

[0075] 例如， R_{96} 係 OH。

[0076] 例如， R_{97} 係未經取代之 C_1-C_6 烷基(例如甲基)。

[0077] 例如， R_{97} 係經未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳基取代之 C_1-C_6 烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取

代或經取代之雜環。

[0078] 例如， R_{97} 係未經取代之苯基。

[0079] 例如， R_{97} 係經一或多個基取代之苯基，每個該等基係獨立選自鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $NH[(C_1-C_6)\text{烷基}]$ 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環、 $NHC(O)R_t$ 、 $NHC(O)OR_t$ 或 $NHC(O)NHR_t$ ，其中 R_t 係選自未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環。

[0080] 例如， R_{97} 係包含 2 或 3 個 5 或 6 員環之芳基。

[0081] 例如， R_{97} 係包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜芳基且係任意地經一或多個基取代，每個該等基係獨立選自鹵素、OH、硝基、 NH_2 、

NH[(C₁-C₆)烷基]、N[(C₁-C₆)烷基]₂、未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷基、未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環。

[0082] 例如，R₉₇ 係未經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基(例如環己基)。

[0083] 例如，R₉₈ 係氫且 R₉₉ 係未經取代之 C₁-C₆ 烷基。

[0084] 例如，R₉₈ 係氫且 R₉₉ 係經一或多個基取代之 C₁-C₆ 烷基，每個該等基係獨立選自鹵素、OH、硝基、NH₂、NH[(C₁-C₆)烷基]、N[(C₁-C₆)烷基]₂、未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳氧基、或未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳基。

[0085] 例如，R₉₈ 係氫且 R₉₉ 係(CH₂)₀₋₃-T₁。

[0086] 例如，R₉₈ 係 C₁-C₆ 烷基且係任意地經鹵素、OH、硝基、NH₂、NH[(C₁-C₆)烷基]或 N[(C₁-C₆)烷基]₂ 取代，且 R₉₉ 係未經取代之 C₁-C₆ 烷基。

[0087] 例如，R₉₈ 係 C₁-C₆ 烷基且係任意地經鹵素、OH、硝基、NH₂、NH[(C₁-C₆)烷基]或 N[(C₁-C₆)烷基]₂ 取代，且 R₉₉ 係經一或多個基取代之 C₁-C₆ 烷基，每個該等

基係獨立選自鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $\text{NH}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]$ 、 $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$ 、未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、未經取代或經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基、或未經取代或經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基。

[0088] 例如， R_{98} 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基且係任意地經鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $\text{NH}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]$ 或 $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$ 取代，且 R_{99} 係 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-T}_1$ 。

[0089] 例如， T_1 係未經取代之苯基。

[0090] 例如， T_1 係經一或多個基取代之苯基，每個該等基係獨立選自鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $\text{NH}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]$ 、 $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$ 、未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、未經取代或經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基、未經取代或經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_t$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_t$ 或 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}_t$ ，其中 R_t 係選自未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、未經取代或經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基、未經取代或經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、或包含 1 或

2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環。

[0091] 例如， T_1 係包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基。

[0092] 例如， T_1 係未經取代或經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基。

[0093] 例如， T_1 係包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環。

[0094] 例如， R_{98} 和 R_{99} 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環。

[0095] 例如， R_{98} 和 R_{99} 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環。

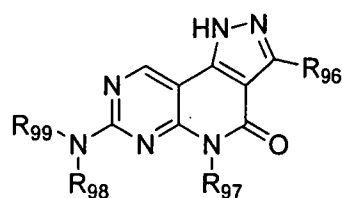
[0096] 例如， R_{98} 和 R_{99} 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子之雜環，其中該雜環係經鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $NH[(C_1-C_6)\text{烷基}]$ 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4

個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環取代。

[0097] 例如， R_{98} 和 R_{99} 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子之雜環，其中該雜環係經鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $NH[(C_1-C_6)\text{烷基}]$ 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環取代。

[0098] 本發明之化合物亦包括式 X 之互變異構體。

[0099] 例如，本發明提供一種式 X 之化合物的互變異構體，其具有式 X_t ：

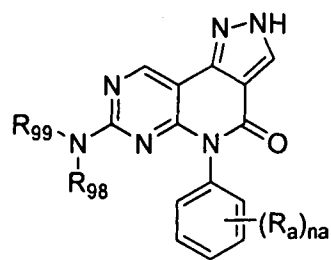


(X_t) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異

構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0100] R_{96} 、 R_{97} 、 R_{98} 及 R_{99} 係選自式 X 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0101] 本發明提供一種式 X_a 之化合物：



(Xa) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構

體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0102] n_a 係選自 0、1、2、3、4 或 5；

[0103] R_a 係選自鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $NH[(C_1-C_6)$ 烷基]、 $N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環、 $NHC(O)R_t$ 、 $NHC(O)OR_t$ 或 $NHC(O)NHR_t$ ；

[0104] R_t 係選自未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環。

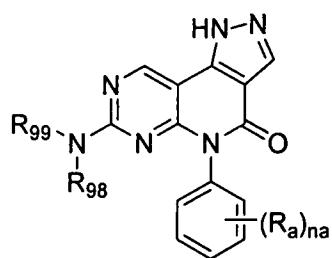
[0105] R_{98} 和 R_{99} 係選自式 X 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0106] 例如，na 係 0。

[0107] 例如，na 係 1 或 2。

[0108] 本發明之化合物亦包括式 Xa 之互變異構體。

[0109] 例如，本發明提供一種式 Xa 之化合物的互變異構體，其具有式 Xat：

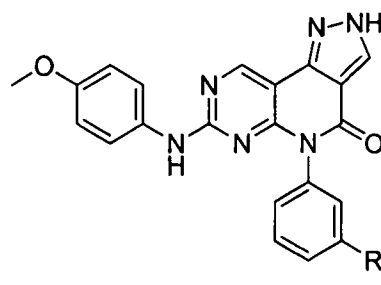


(Xat) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異

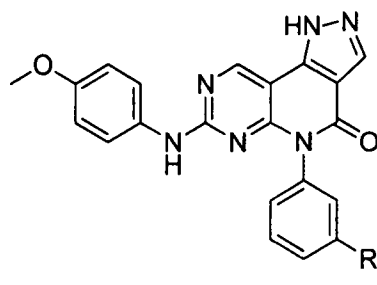
構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0110] na 和 Ra 係選自式 Xa 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者；且，R98 和 R99 係選自式 X 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0111] 本發明提供一種式 Xa1 或 Xalt 之化合物：



(Xa1)



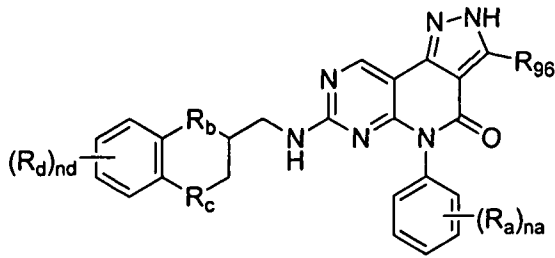
(Xalt)

或彼之藥

學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0112] Ra 係選自式 Xa 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0113] 本發明提供一種式 Xb 之化合物：



(Xb) 或彼之藥學上可接受之

鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0114] R_b 和 R_c 係各別獨立選自 NR_{xb} 、 CHR_{xb} 、O 或 S；

[0115] R_{xb} 係選自氫或未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基；

[0116] R_d 係選自鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $NH[(C_1-C_6)$ 烷基]、 $N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$ 、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環、 $NHC(O)R_t$ 、 $NHC(O)OR_t$ 或 $C(O)NHR_t$ ；

[0117] R_t 係選自未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代或經取代之 C_6 - C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環；且

[0118] nd 係選自 0、1、2、3 或 4；

[0119] na 和 R_a 係選自式 Xa 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者；且， R_{96} 係選自式 X 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

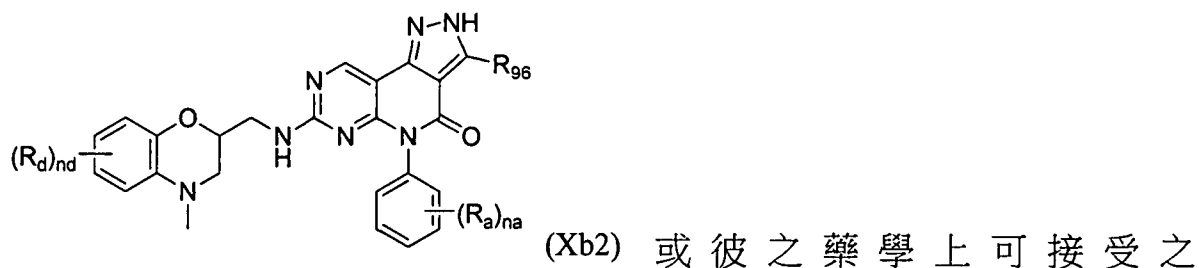
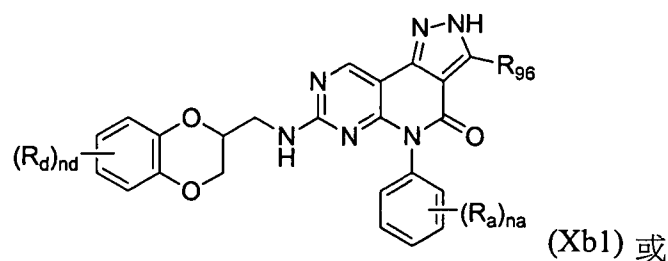
[0120] 例如， nd 係 0。

[0121] 例如， nd 係 1。

[0122] 例如， R_{xb} 係氫。

[0123] 例如， R_{xb} 係未經取代之 C_1-C_6 烷基(例如甲基)。

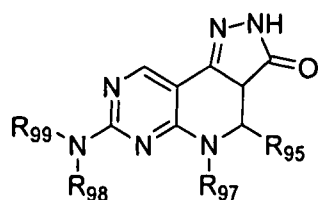
[0124] 本發明提供一種式 Xb1 或 Xb2 之化合物：



鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0125] nd 和 R_d 係選自式 Xb 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者； na 和 R_a 係選自式 Xa 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者；且， R_{96} 係選自式 X 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0126] 本發明提供一種式 Y 之化合物：



(Y) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

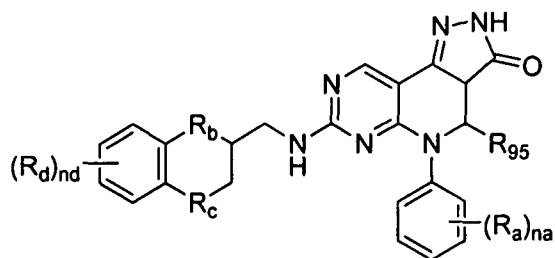
[0127] R_{95} 係選自氫、鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $NH[(C_1-C_6)烷基]$ 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 或未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基；

[0128] R_{97} 、 R_{98} 及 R_{99} 係選自式 X 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0129] 例如， R_{95} 係氫。

[0130] 例如， R_{95} 係未經取代之 C_1-C_6 烷基(例如甲基和乙基)。

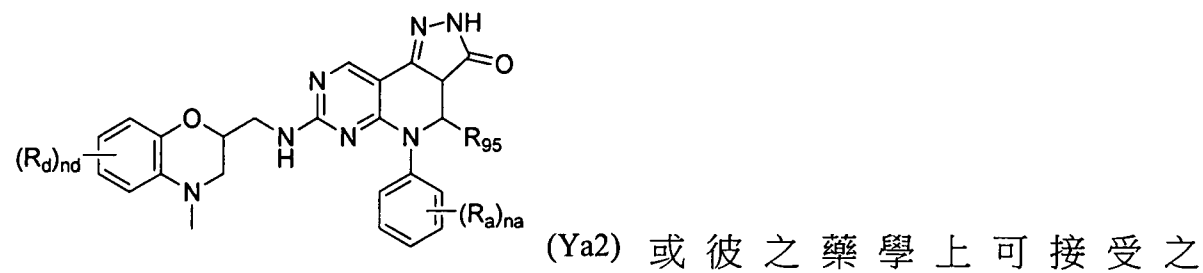
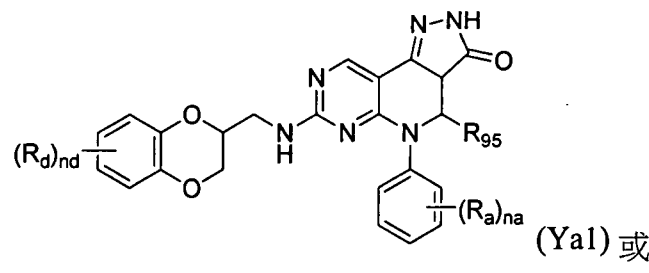
[0131] 本發明提供一種式 Ya 之化合物：



(Ya) 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

[0132] R_b 、 R_c 、 nd 及 R_d 係選自式 Xb 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者； na 和 R_a 係選自式 Xa 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者；且， R_{95} 係選自式 Y 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

[0133] 本發明提供一種式 Ya1 或 Ya2 之化合物：



鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

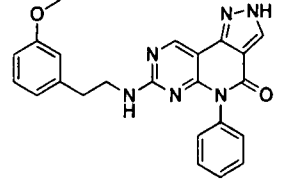
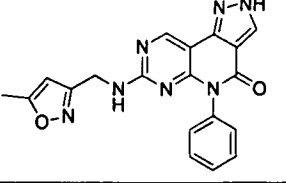
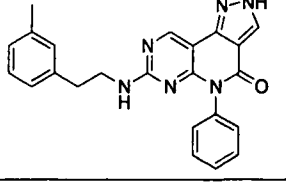
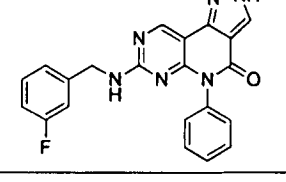
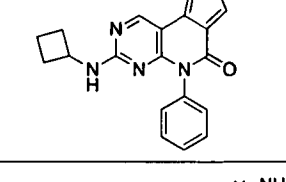
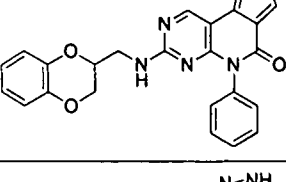
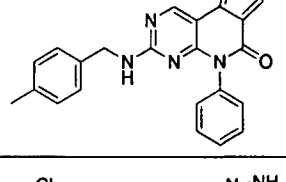
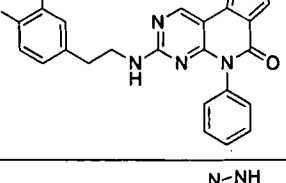
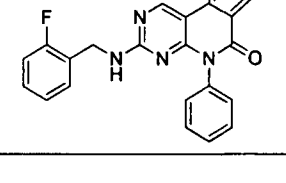
[0134] nd 和 Rd 係選自式 Xb 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者；na 和 Ra 係選自式 Xa 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者；且，R95 係選自式 Y 所定義者或本文所定義之化學基團類型中任一者。

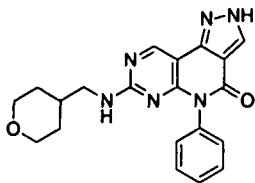
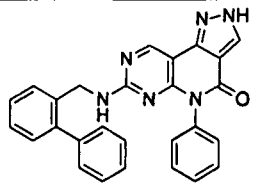
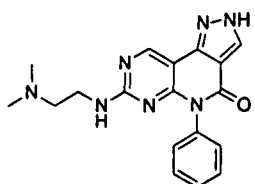
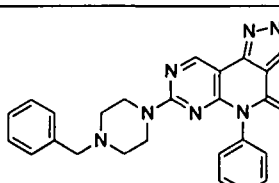
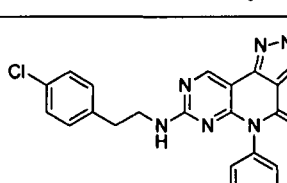
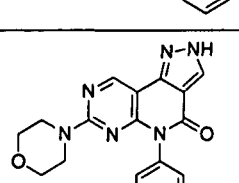
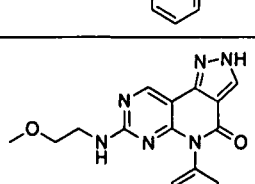
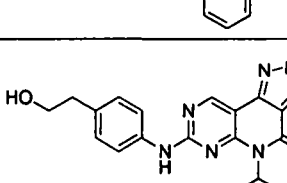
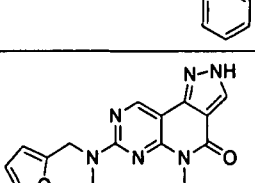
[0135] 當能瞭解的是，上述類型可經組合以形成另外之類型，如例如經選擇之 2 或多種取代基的組合。

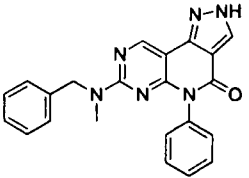
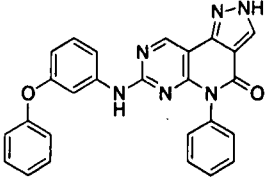
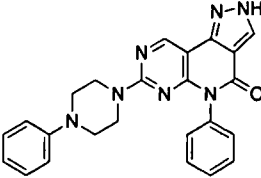
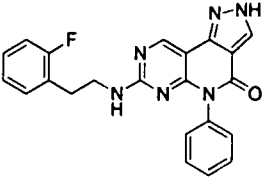
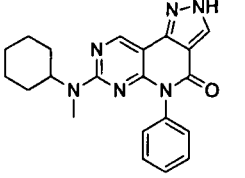
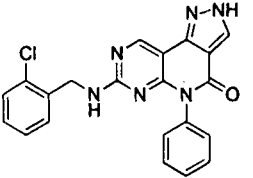
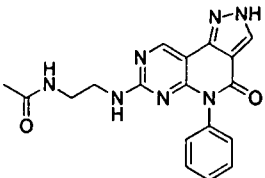
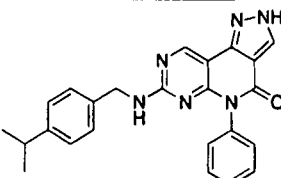
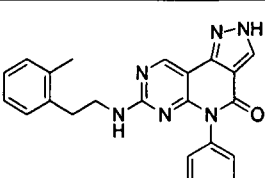
[0136] 本發明之代表性化合物包括表 1 列示之化合物。

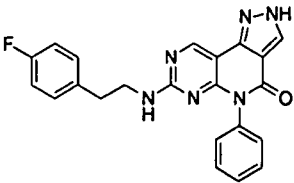
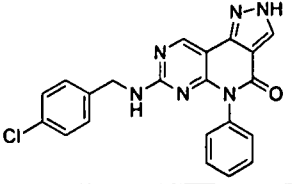
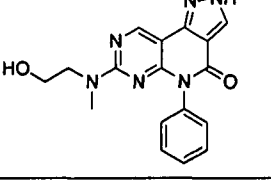
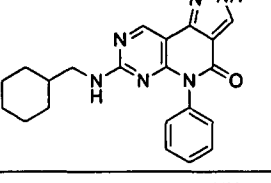
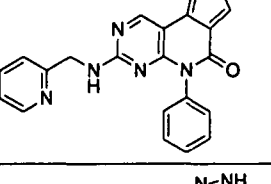
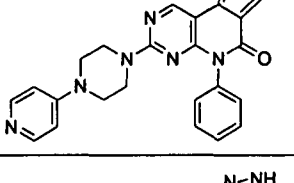
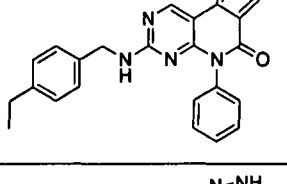
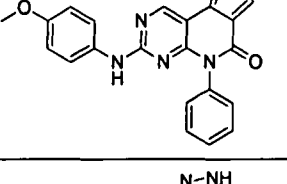
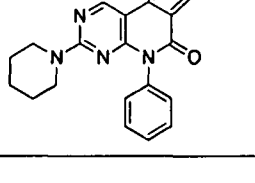
表 1

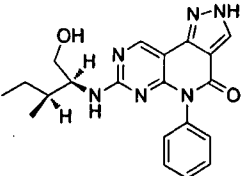
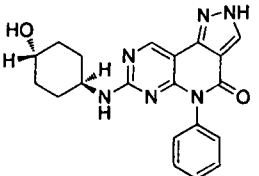
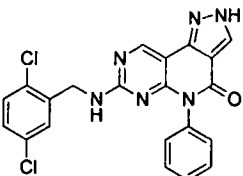
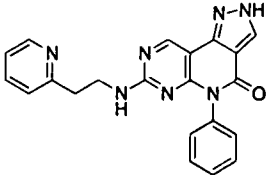
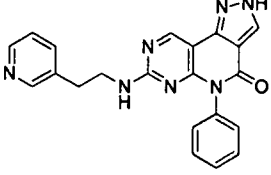
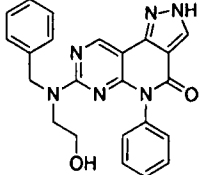
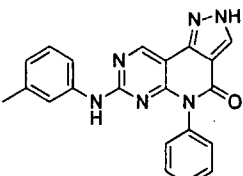
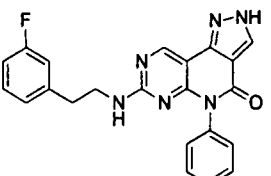
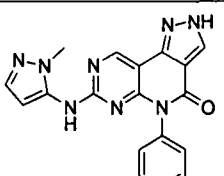
化合物編號	結構	IUPAC 名稱	[M+H]
1		7-[(2-聯苯-4-基乙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	460
2		7-{[2-(4-甲氧基苯基)乙基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	413
3		7-{[2-(2,5-二甲基苯基)乙基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	411
4		7-{[2-(2-甲氧基苯基)乙基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	413
5		7-[(3-甲氧基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	399
6		7-[甲基(2-苯基乙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	397
7		7-[(3,4-二氯苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	438
8		7-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	392

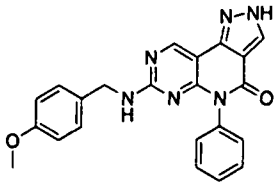
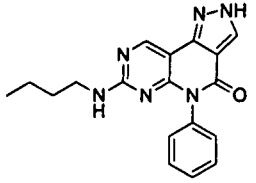
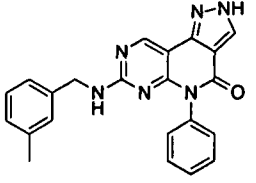
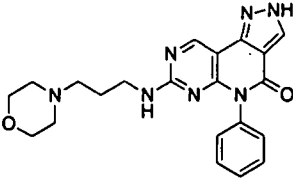
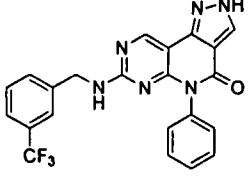
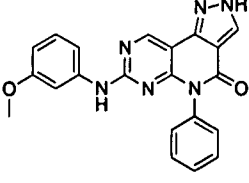
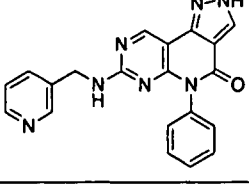
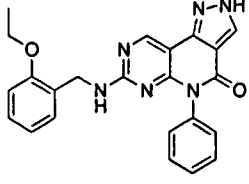
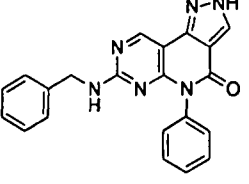
9		7-{[2-(3-甲氧基苯基)乙基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	413
10		7-[[5-甲基異噁唑-3-基]甲基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	374
11		7-{[2-(3-甲基苯基)乙基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	397
12		7-[(3-氟苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	387
13		7-(環丁基胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	333
14		7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基)甲基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	427
15		7-[(4-甲基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	383
16		7-{[2-(3,4-二氯苯基)乙基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	452
17		7-[(2-氟苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	387

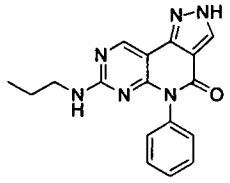
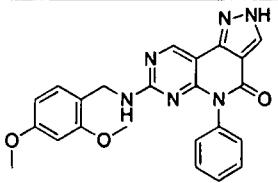
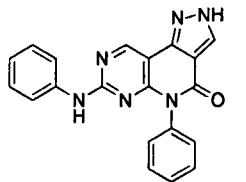
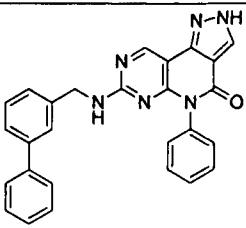
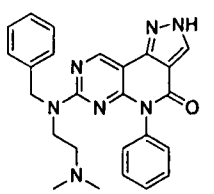
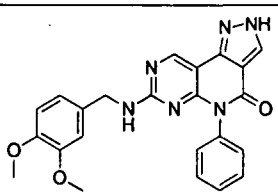
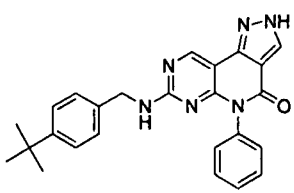
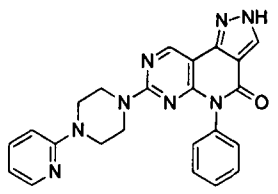
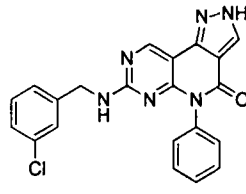
18		5-苯基-7-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	377
19		7-[(聯苯-2-基甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	445
20		7-([2-(二甲基胺基)乙基]胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	350
21		7-(4-苄基哌嗪-1-基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	439
22		7-([2-(4-氯苯基)乙基]胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	418
23		7-嗎啉-4-基-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	349
24		7-([2-(甲氧基乙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	337
25		7-([4-(2-羥基乙基)苯基]胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	399
26		7-[(呋喃-2-基甲基)(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	373

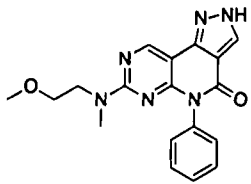
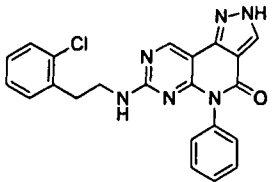
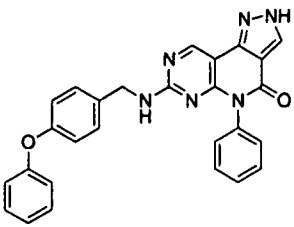
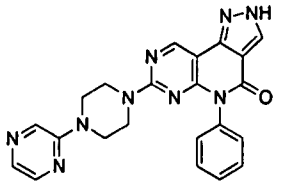
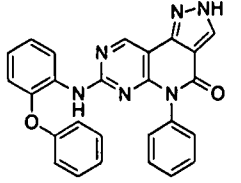
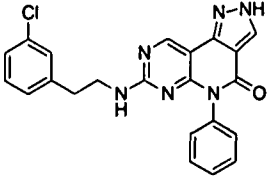
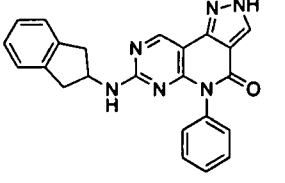
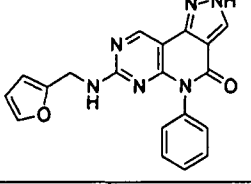
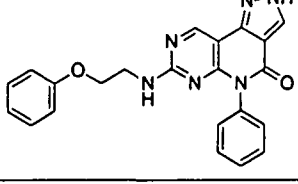
27		7-[苄基(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	383
28		7-[(3-苯氧基苯基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	447
29		5-苯基-7-(4-苯基哌嗪-1-基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	424
30		7-[[2-(2-氟苯基)乙基]胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	401
31		7-[環己基(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	375
32		7-[(2-氯苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	404
33		N-{2-[(4-側氧基-5-苯基-4,5-二氫-2H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-基)胺基]乙基}乙醯胺	364
34		7-[[4-(1-甲基乙基)苄基]胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	411
35		7-[[2-(2-甲基苯基)乙基]胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	397

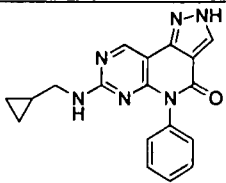
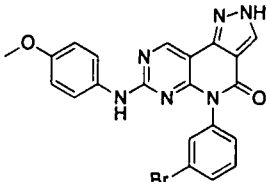
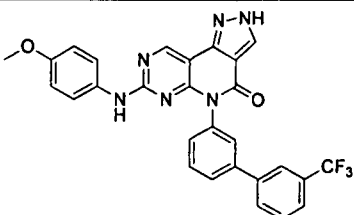
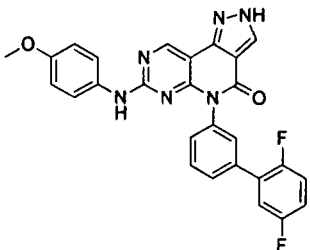
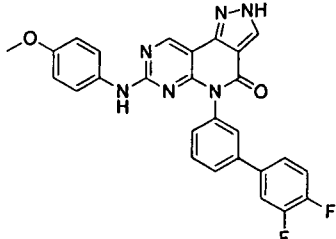
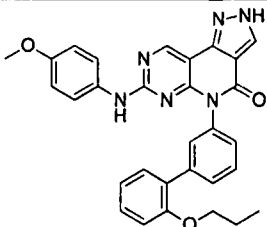
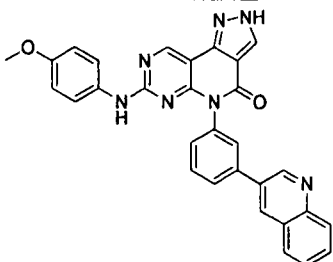
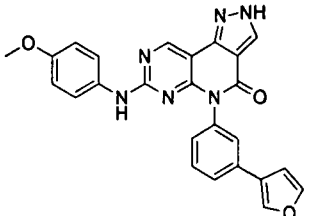
36		7-([2-(4-氟苯基)乙基]胺基)-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	401
37		7-[(4-氯苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	404
38		7-[(2-羟基乙基)(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	337
39		7-[(環己基甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	375
40		5-苯基-7-[(吡啶-2-基甲基)胺基]-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	370
41		5-苯基-7-(4-吡啶-4-基哌嗪-1-基)-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	425
42		7-[(4-乙基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	397
43		7-[(4-甲氧基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	385
44		5-苯基-7-哌啶-1-基-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	347

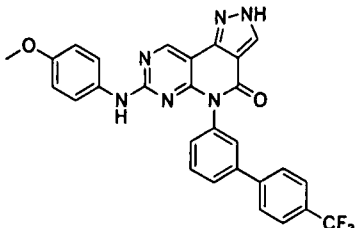
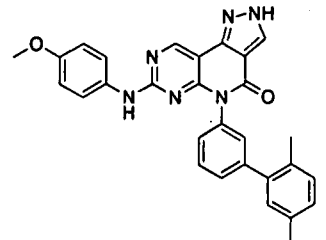
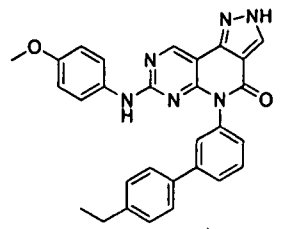
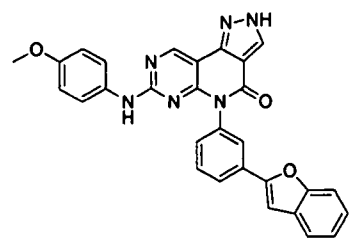
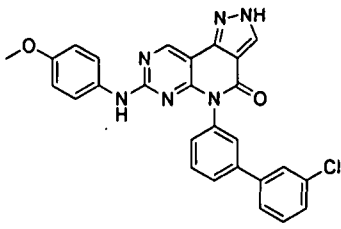
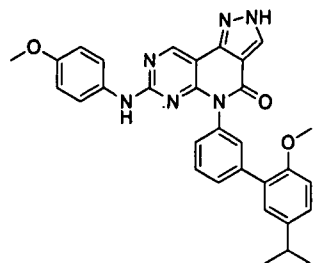
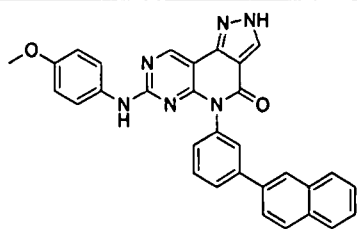
45		7-[(1S,2S)-1-(羟基甲基)-2-甲基丁基]胺基}-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	379
46		7-[(反式-4-羟基环己基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	377
47		7-[(2,5-二氯苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	438
48		5-苯基-7-[(2-吡啶-2-基乙基)胺基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	384
49		5-苯基-7-[(2-吡啶-3-基乙基)胺基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	384
50		7-[(苄基(2-羟基乙基)胺基)-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	413
51		7-[(3-甲基苯基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	369
52		7-[(2-(3-氟苯基)乙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	401
53		7-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	359

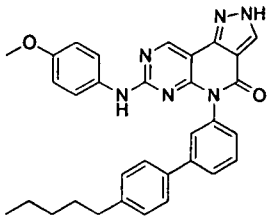
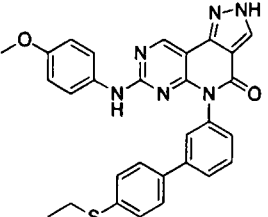
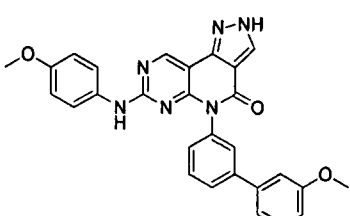
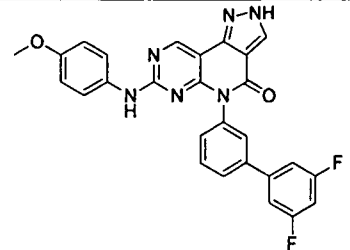
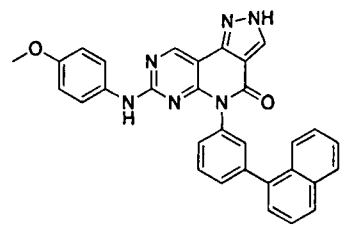
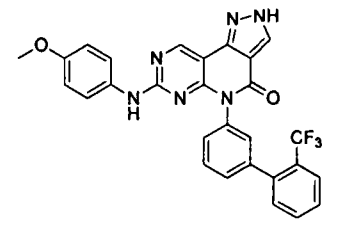
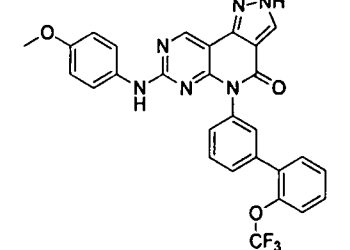
54		7-[(4-甲氧基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	399
55		7-(丁基胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	335
56		7-[(3-甲基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	383
57		7-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	406
58		5-苯基-7-[[3-(三氟甲基)苄基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	437
59		7-[(3-甲氧基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	385
60		5-苯基-7-[(吡啶-3-基甲基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	370
61		7-[(2-乙氧基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	413
62		7-(苄基胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	369

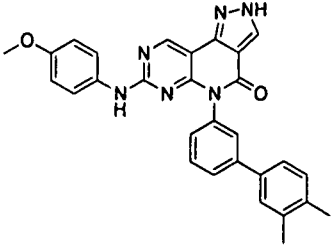
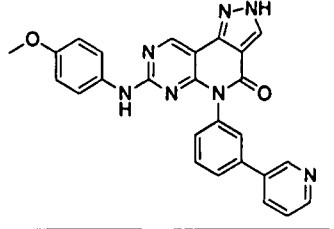
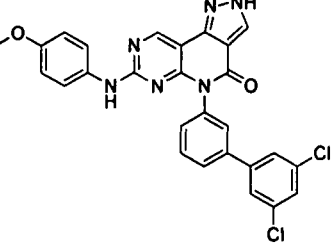
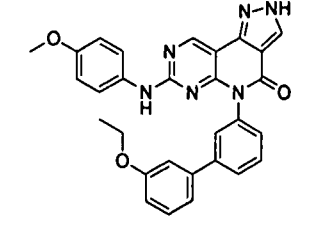
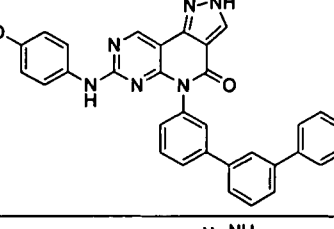
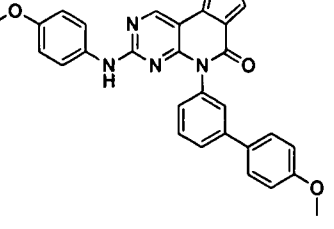
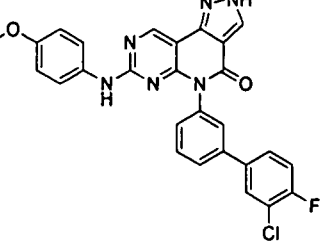
63		5-苯基-7-(丙基氨基)-2,5-二氫-4H-吡啶並 [3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	321
64		7-[(2,4-二甲氧基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫- 4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	429
65		5-苯基-7-(苯基氨基)-2,5-二氫-4H-吡啶並 [3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	355
66		7-[(聯苯-3-基甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H- 吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	445
67		7-{\{苄基[2-(二甲基胺基)乙基]胺基\}}-5-苯基- 2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧 啶-4-酮	441
68		7-[(3,4-二甲氧基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫- 4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	429
69		7-[(4-三級丁基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫- 4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	426
70		5-苯基-7-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)-2,5-二氫-4H- 吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	425
71		7-[(3-氯苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶 並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	404

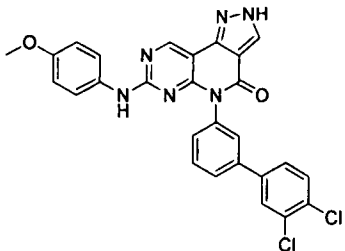
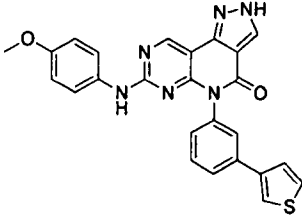
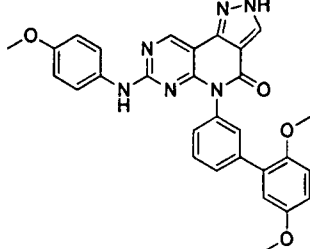
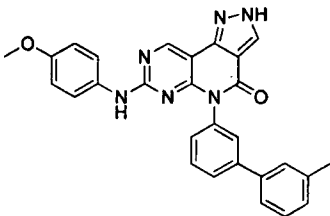
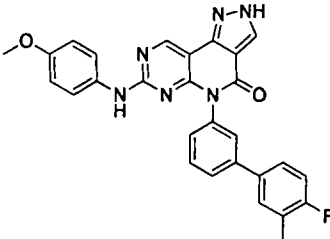
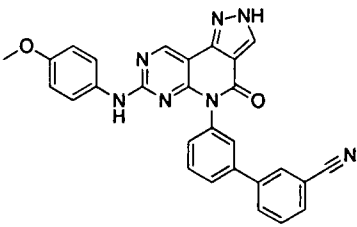
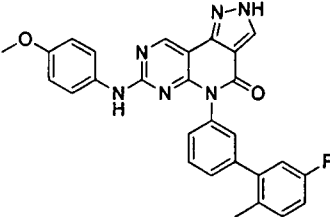
72		7-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	351
73		7-[[2-(2-氯苯基)乙基]胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	418
74		7-[(4-苯氧基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	461
75		5-苯基-7-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	426
76		7-[(2-苯氧基苄基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	447
77		7-[[2-(3-氯苯基)乙基]胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	418
78		7-(2,3-二氫-1H-茚-2-基胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	395
79		7-[(呋喃-2-基甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	359
80		7-[(2-苯氧基乙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	399

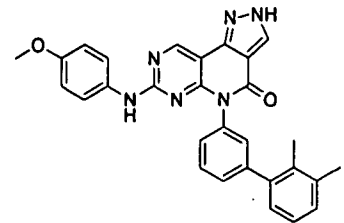
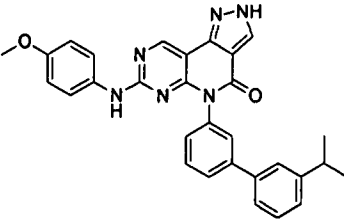
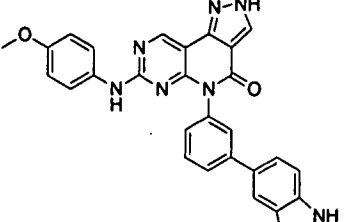
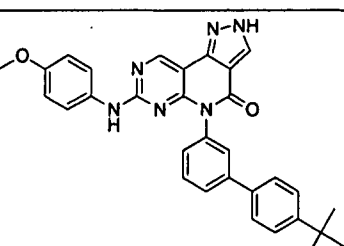
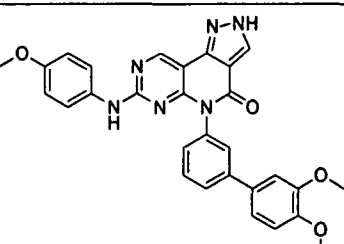
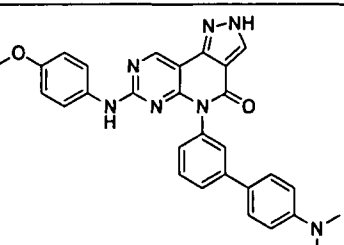
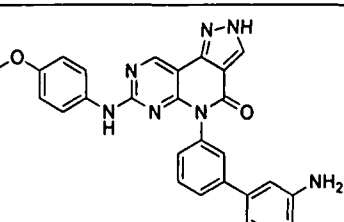
81		7-[(環丙基甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	333
82		5-(3-溴苯基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	464
83		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-[3-(三氟甲基)聯苯-3-基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	529
84		5-(2',5'-二氟聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	497
85		5-(3',4'-二氟聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	497
86		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-(2'-丙氧基聯苯-3-基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	520
87		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-(3-喹啉-3-基苯基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	513
88		5-(3-呋喃-3-基苯基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	451

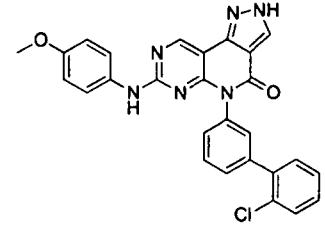
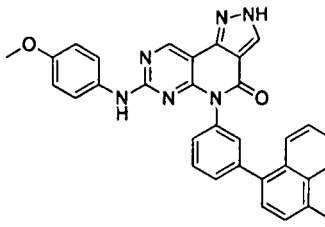
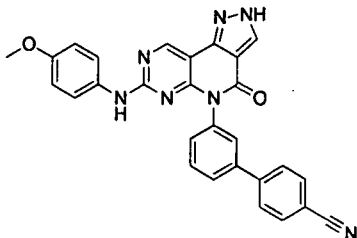
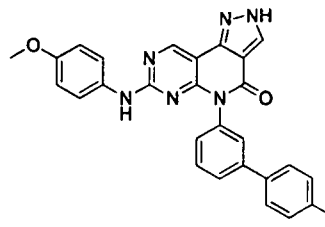
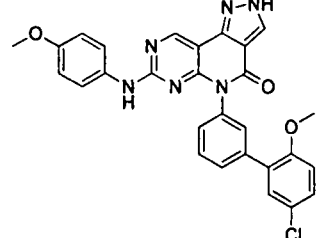
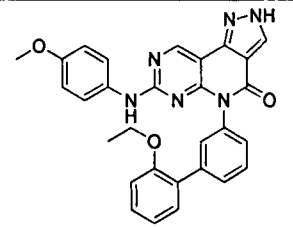
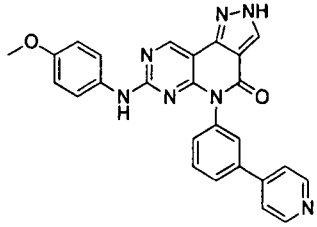
89		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-[4'-(三氟甲基)聯苯-3-基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	529
90		5-(2',5'-二甲基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	490
91		5-(4'-乙基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	490
92		5-[3-(1-苯並呋喃-2-基)苯基]-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	502
93		5-(3'-氯聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	496
94		5-[2'-甲氧基-5'-(1-甲基乙基)聯苯-3-基]-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	534
95		7-((4-甲氧基苯基)胺基)-5-(3-(萘-2-基)苯基)-2H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮	512

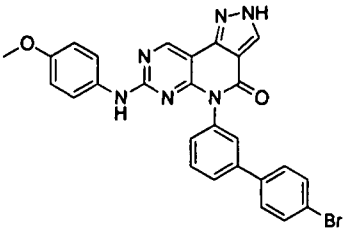
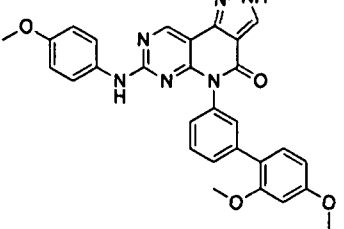
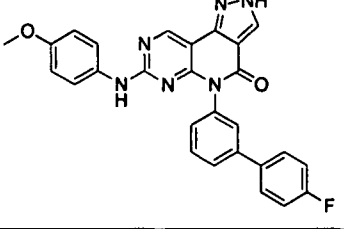
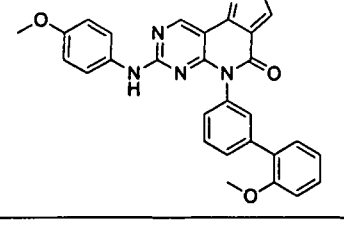
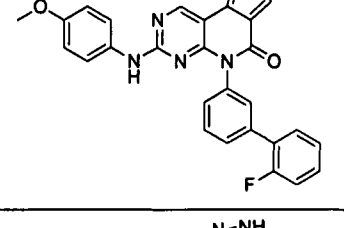
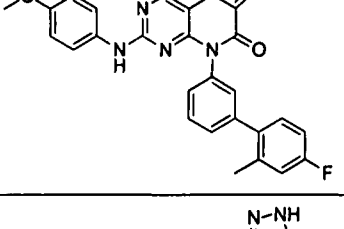
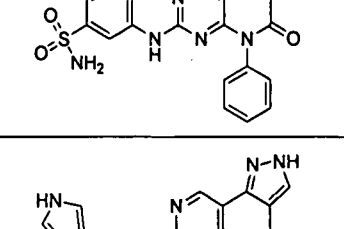
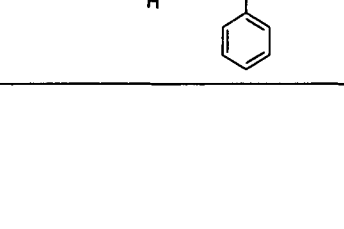
96		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-(4'-戊基聯苯-3-基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	532
97		5-[4'-(乙基硫烷基)聯苯-3-基]-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	522
98		5-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	492
99		5-(3',5'-二氟聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	497
100		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-(3-萘-1-基苯基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	512
101		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-[2'-(三氟甲基)聯苯-3-基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	529
102		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-[2'-(三氟甲氧基)聯苯-3-基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	545

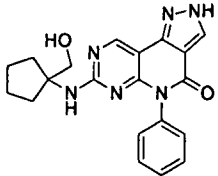
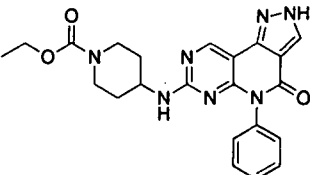
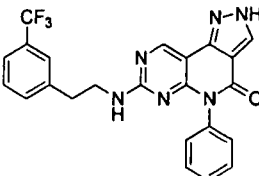
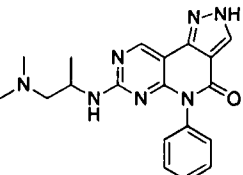
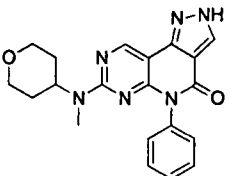
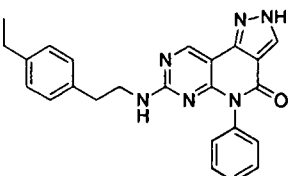
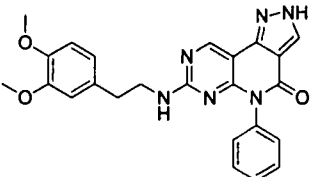
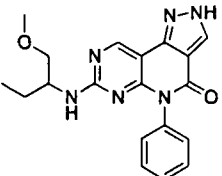
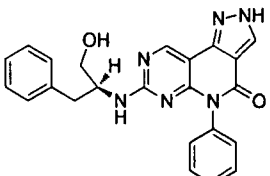
103		5-(3',4'-二甲基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	490
104		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-(3-吡啶-3-基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	462
105		5-(3',5'-二氯聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	530
106		5-(3'-乙氧基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	506
107		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-(1,1':3',1''-聯三苯-3-基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	538
108		5-(4'-甲氧基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	492
109		5-(3'-氯-4'-氟聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	514

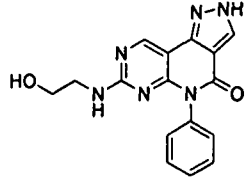
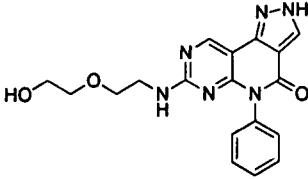
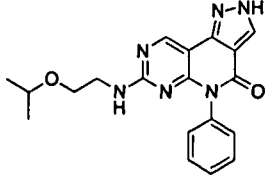
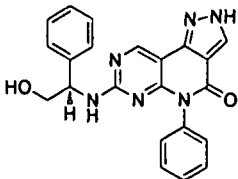
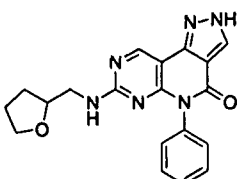
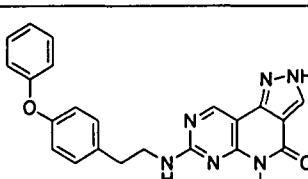
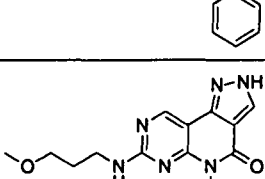
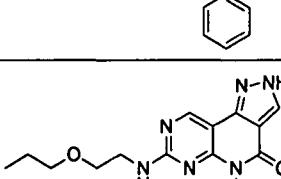
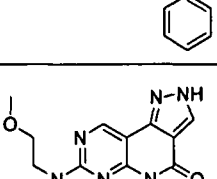
110		5-(3',4'-二氯聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	530
111		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-(3-噻吩-3-基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	468
112		5-(2',5'-二甲氧基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	522
113		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-(3'-甲基聯苯-3-基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	476
114		5-(4'-氟-3'-甲基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	494
115		3'-{7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-4-側氧基-2,4-二氫-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}聯苯-3-腈	487
116		5-(5'-氟-2'-甲基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	494

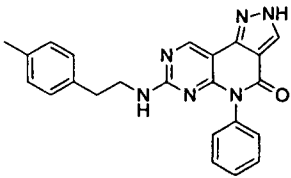
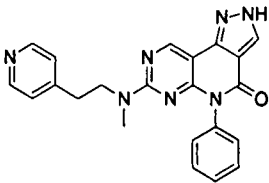
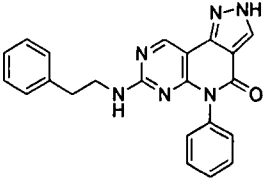
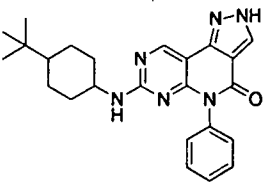
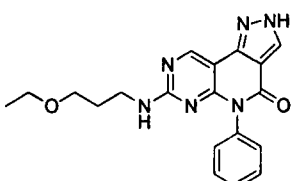
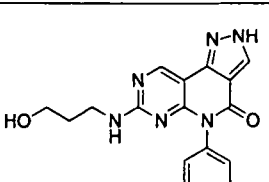
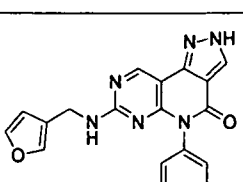
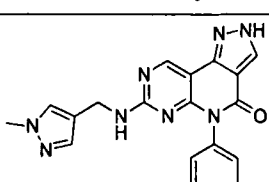
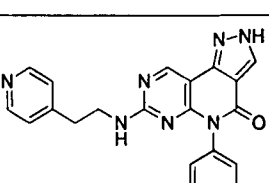
117		5-(2',3'-二甲基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	490
118		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-[3'-(1-甲基乙基)聯苯-3-基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	504
119		5-[3-(1H-吲哚-5-基)苯基]-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	501
120		5-(4'-三級丁基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	518
121		5-(3',4'-二甲氧基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	522
122		5-[4'-(二甲基胺基)聯苯-3-基]-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	505
123		5-(3'-胺基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	477

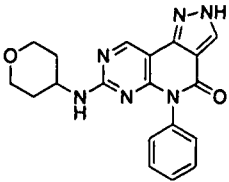
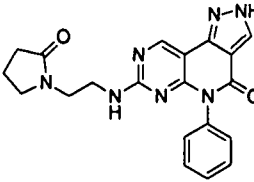
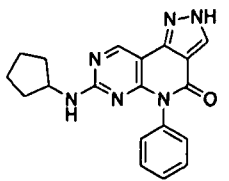
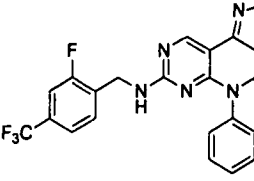
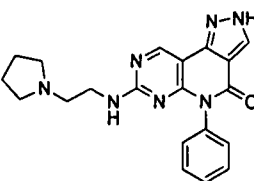
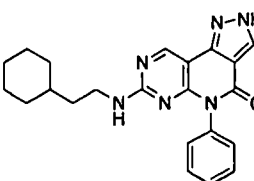
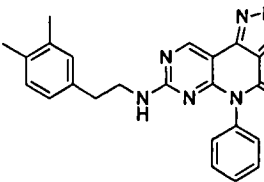
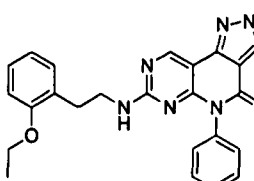
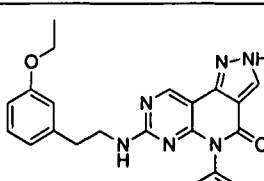
124		5-(2'-氯聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	496
125		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-[3-(4-甲基萘-1-基)苯基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	526
126		3'-{7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-4-側氧基-2,4-二氫-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}聯苯-4-腈	487
127		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-(4'-甲基聯苯-3-基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	476
128		5-(5'-氯-2'-甲氧基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	526
129		5-(2'-乙氧基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	506
130		7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-5-(3-吡啶-4-基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	462

131		5-(4'-溴聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	540
132		5-(2',4'-二甲氧基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	522
133		5-(4'-氟聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	479
134		5-(2'-甲氧基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	492
135		5-(2'-氟聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	479
136		5-(4'-氟-2'-甲基聯苯-3-基)-7-[(4-甲氧基苯基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	494
137		2-甲基-5-[(4-側氧基-5-苯基-4,5-二氫-2H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-基)胺基]苯磺醯胺	448
138		7-[[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	373

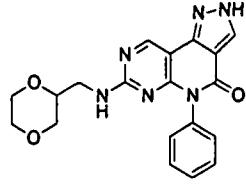
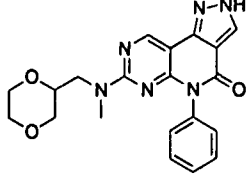
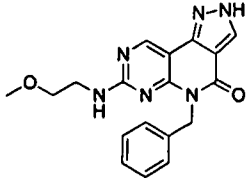
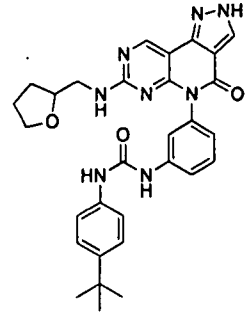
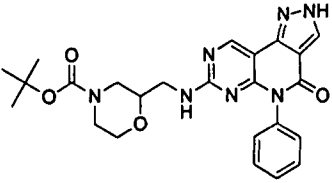
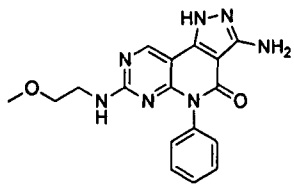
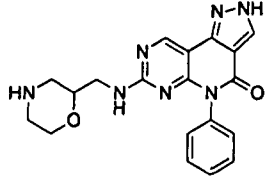
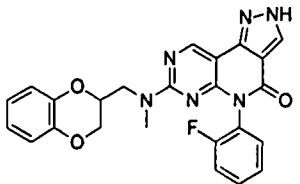
139		7-{{1-(羥基甲基)環戊基}胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	377
140		4-[(4-側氧基-5-苯基-4,5-二氫-2H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-基)胺基]哌啶-1-羧酸乙酯	434
141		5-苯基-7-({2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	451
142		7-{{2-(二甲基胺基)-1-甲基乙基}胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	364
143		7-[甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	377
144		7-{{2-(4-乙基苯基)乙基}胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	411
145		7-{{2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基}胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	443
146		7-{{1-(甲氧基甲基)丙基}胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	365
147		7-{{[(1S)-1-苄基-2-羥基乙基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	413

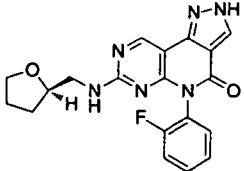
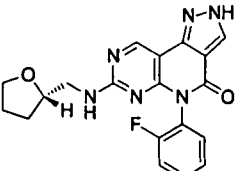
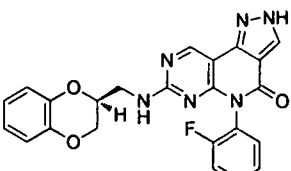
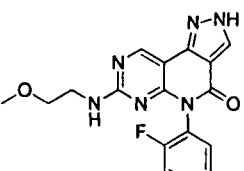
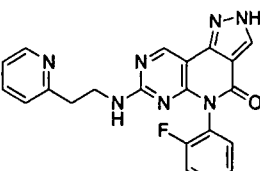
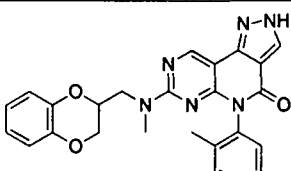
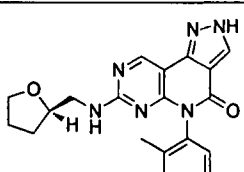
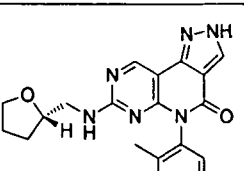
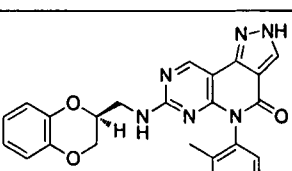
148		7-[(2-羟基乙基)氨基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮	323
149		7-{[2-(2-羟基乙氧基)乙基]氨基}-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮	367
150		7-{[2-(1-甲基乙氧基)乙基]氨基}-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮	365
151		7-{[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基}-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮	399
152		5-苯基-7-[(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]-2,5-二氢-4H-吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮	363
153		7-{[2-(4-苯氧基苯基)乙基]氨基}-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮	476
154		7-[(3-甲氧基丙基)氨基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮	351
155		5-苯基-7-[(2-丙氧基乙基)氨基]-2,5-二氢-4H-吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮	365
156		7-[雙(2-甲氧基乙基)氨基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-酮	395

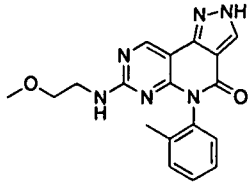
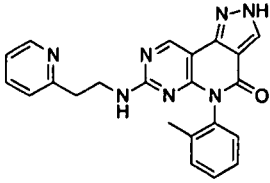
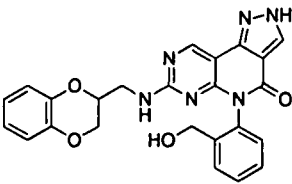
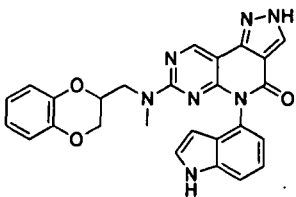
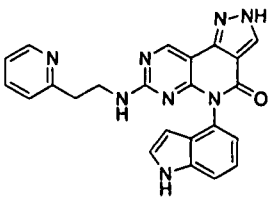
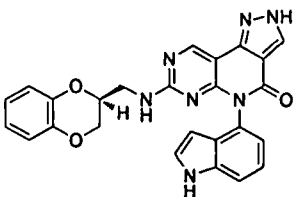
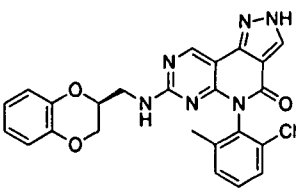
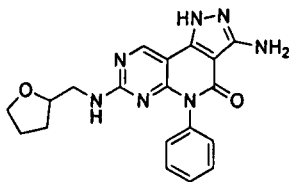
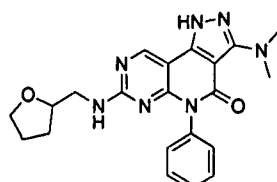
157		7-([2-(4-甲基苯基)乙基]胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	397
158		7-[甲基(2-吡啶-4-基乙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	398
159		5-苯基-7-[(2-苯基乙基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	383
160		7-[(4-三級丁基環己基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	418
161		7-[(3-乙氧基丙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	365
162		7-[(3-羥基丙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	337
163		7-[(呋喃-3-基甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	359
164		7-([(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	373
165		5-苯基-7-[(2-吡啶-4-基乙基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	384

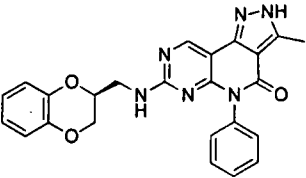
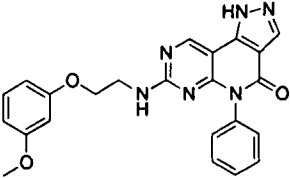
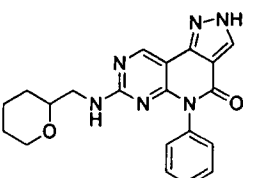
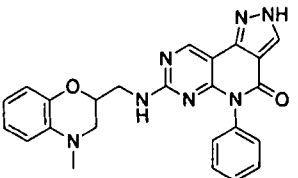
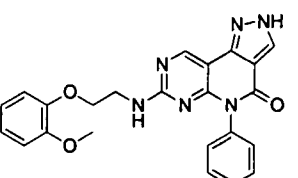
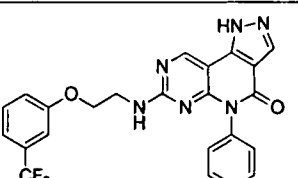
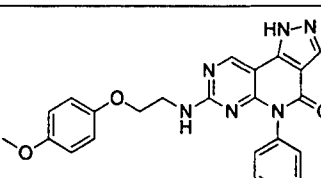
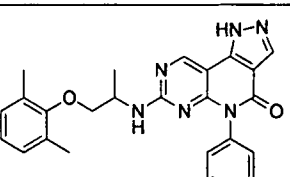
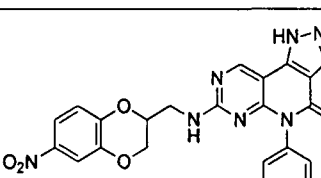
166		5-苯基-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	363
167		7-{{2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基}胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	390
168		7-(環戊基胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	347
169		7-{{2-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	455
170		5-苯基-7-[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	376
171		7-[(2-環己基乙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	389
172		7-{{2-(3,4-二甲基苯基)乙基}胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	411
173		7-{{2-(2-乙氧基苯基)乙基}胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	427
174		7-{{2-(3-乙氧基苯基)乙基}胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	427

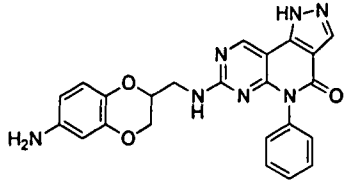
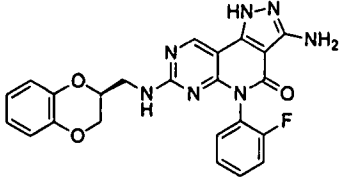
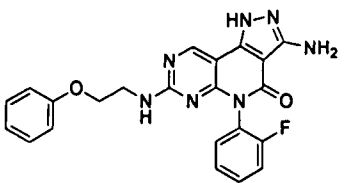
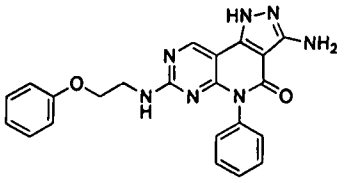
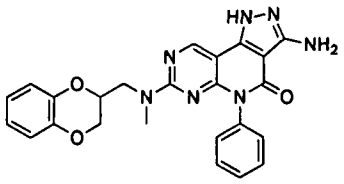
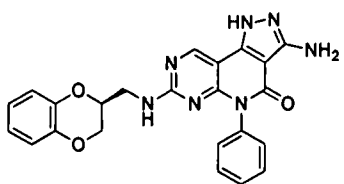
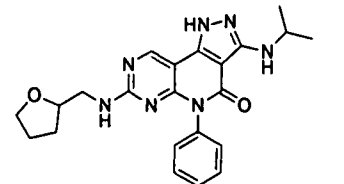
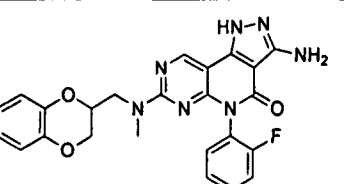
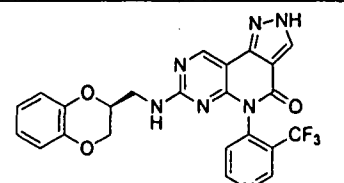
175		7-{[2-(2,4-二甲基苯基)乙基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	411
176		7-{[2-(2,4-二氯苯基)乙基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	452
177		5-(3-胺基苯基)-7-[(2-吡啶-2-基乙基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	399
178		5-(3-胺基苯基)-7-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	366
179		5-苯基-7-[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	363
180		5-苯基-7-[(2S)-四氫呋喃-2-基甲基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	363
181		4-三級丁基-N-(3-{7-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-4-側氧基-2,4-二氫-5H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苯基)苯甲醯胺	527
182		7-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	427
183		7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	441

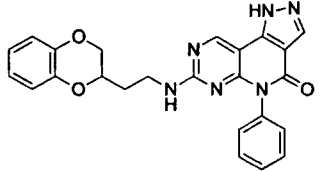
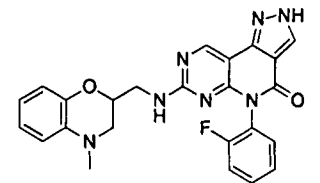
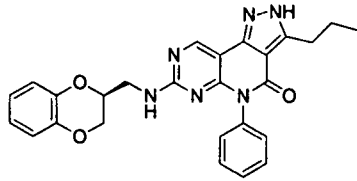
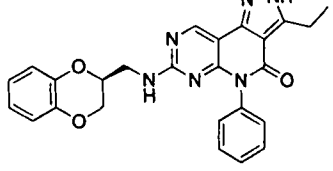
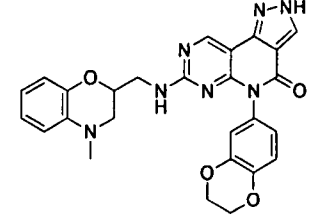
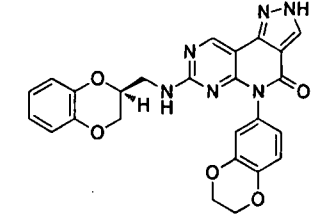
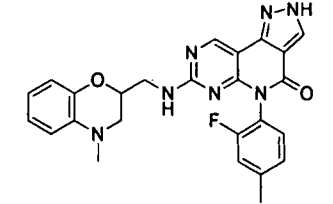
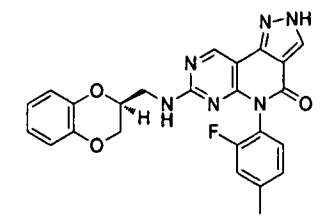
184		7-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	379
185		7-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	393
186		5-苄基-7-[(2-甲氧基乙基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	351
187		1-(4-三級丁基苯基)-3-(3-{4-側氧基-7-[(四氫呋喃-2-基甲基)胺基]-2,4-二氫-5H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苯基)脲	554
188		2-[[[(4-側氧基-5-苯基-4,5-二氫-2H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-基)胺基]甲基}嗎啉-4-羧酸三級丁酯	479
189		3-胺基-7-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	352
190		7-[(嗎啉-2-基甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	378
191		7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)(甲基)胺基]-5-(2-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	459

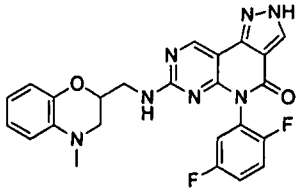
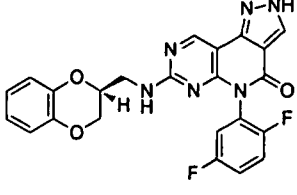
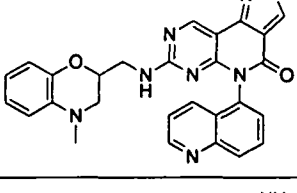
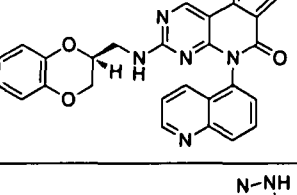
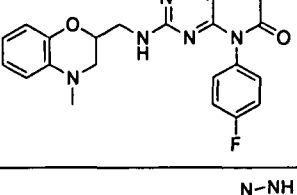
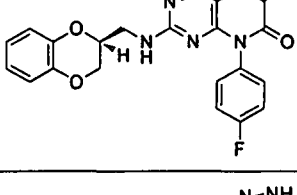
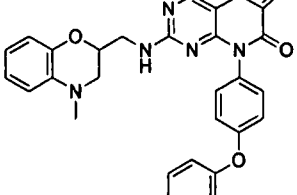
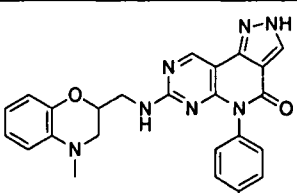
192		5-(2-氟苯基)-7-([(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]胺基)-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	381
193		5-(2-氟苯基)-7-([(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]胺基)-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	381
194		7-([(2S)-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基)-5-(2-氟苯基)-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	445
195		5-(2-氟苯基)-7-[(2-甲氧基乙基)胺基]-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	355
196		5-(2-氟苯基)-7-[(2-吡啶-2-基乙基)胺基]-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	402
197		7-[(2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)(甲基)胺基]-5-(2-甲基苯基)-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	455
198		5-(2-甲基苯基)-7-([(2R)-四氢呋喃-2-基甲基]胺基)-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	377
199		5-(2-甲基苯基)-7-([(2S)-四氢呋喃-2-基甲基]胺基)-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	377
200		7-([(2S)-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基)-5-(2-甲基苯基)-2,5-二氢-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	441

201		7-[(2-甲氧基乙基)胺基]-5-(2-甲基苯基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	351
202		5-(2-甲基苯基)-7-[(2-吡啶-2-基乙基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	398
203		7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-5-[2-(羥基甲基)苯基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	457
204		7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)(甲基)胺基]-5-(1H-吲哚-4-基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	480
205		5-(1H-吲哚-4-基)-7-[(2-吡啶-2-基乙基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	423
206		7-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-(1H-吲哚-4-基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	466
207		5-(2-氯-6-甲基苯基)-7-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	476
208		3-胺基-5-苯基-7-[(四氫呋喃-2-基甲基)胺基]-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	378
209		3-(二甲基胺基)-5-苯基-7-[(四氫呋喃-2-基甲基)胺基]-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	406

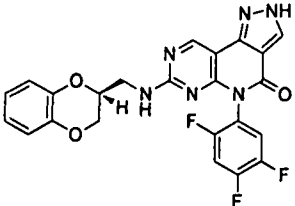
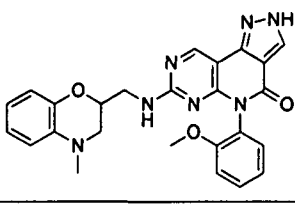
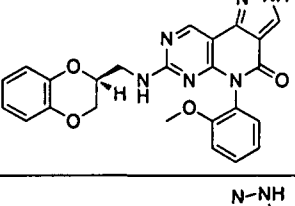
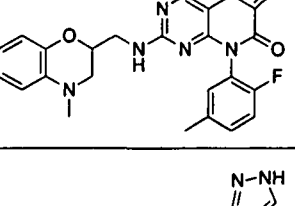
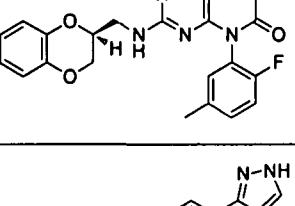
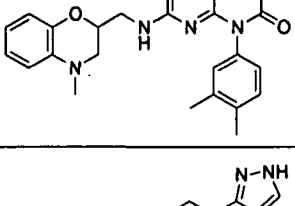
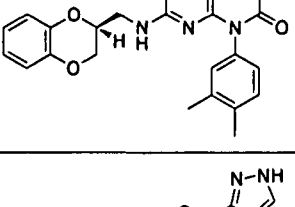
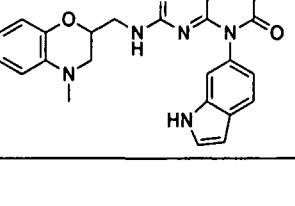
210		7-([(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基)-3-甲基-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	441
211		7-([2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]胺基)-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	429
212		5-苯基-7-([(四氫-2H-吡喃-2-基甲基]胺基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	377
213		7-([(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	440
214		7-([2-(2-甲氧基苯氧基)乙基]胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	429
215		5-苯基-7-([2-(3-(三氟甲基)苯氧基)乙基]胺基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	467
216		7-([2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]胺基)-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	429
217		7-([2-(2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基乙基]胺基)-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	442
218		7-([(6-硝基-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基)甲基]胺基)-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	472

219		7-[[[(6-氨基-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基)甲基]胺基]-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	442
220		3-胺基-7-{{{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基}胺基}-5-(2-氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	460
221		3-胺基-5-(2-氟苯基)-7-[(2-苯氧基乙基)胺基]-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	432
222		3-胺基-7-[(2-苯氧基乙基)胺基]-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	414
223		3-胺基-7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)(甲基)胺基]-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	456
224		3-胺基-7-{{{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基}胺基}-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	442
225		3-[(1-甲基乙基)胺基]-5-苯基-7-[(四氫呋喃-2-基甲基)胺基]-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	420
226		3-胺基-7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)(甲基)胺基]-5-(2-氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	474
227		(S)-7-(((2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-2-基)甲基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮	496

228		7-((2-(2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-2-基)乙基)胺基)-5-苯基-1H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮	441
229		5-(2-氟苯基)-7-(((4-甲基-3,4-二氫-2H-苯並[b][1,4]噁嗪-2-基)甲基)胺基)-2H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮	458
230		7-(((2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基)-5-苯基-3-丙基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	470
231		(S)-7-(((2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-2-基)甲基)胺基)-3-乙基-5-苯基-2H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮	455
232		5-(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-6-基)-7-(((4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基)胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	499
233		5-(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-6-基)-7-(((2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	485
234		5-(2-氟-4-甲基苯基)-7-(((4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基)胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	472
235		7-(((2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基)-5-(2-氟-4-甲基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	459

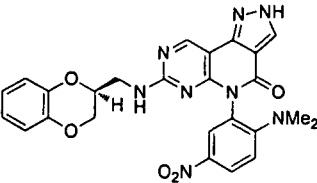
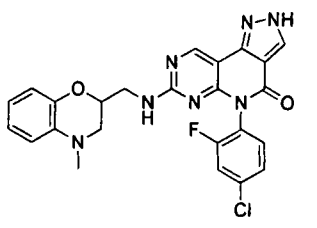
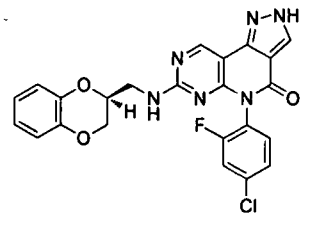
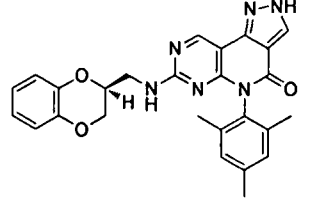
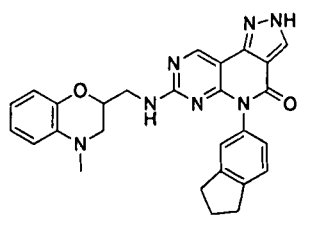
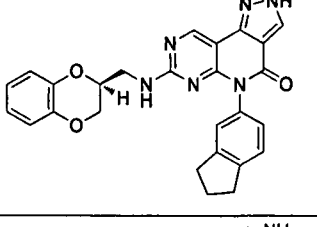
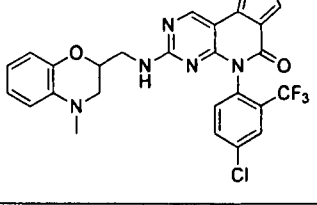
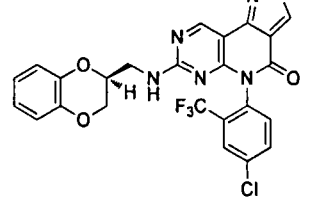
236		5-(2,5-二氟苯基)-7-[[4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	476
237		5-(2,5-二氟苯基)-7-[[2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	463
238		7-[[4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-5-喹啉-5-基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	492
239		7-[[2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-喹啉-5-基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	478
240		5-(4-氟苯基)-7-[[4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	458
241		7-[[2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-(4-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	445
242		7-[[4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-5-(4-苯氧基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	533
243		5-(4-甲氧基苯基)-7-[[4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	471

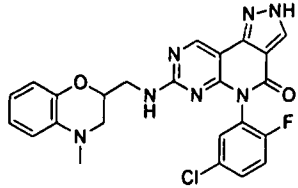
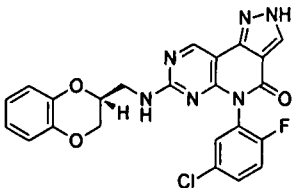
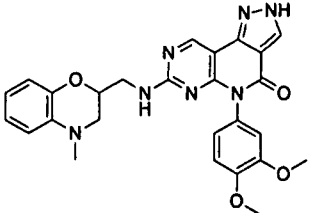
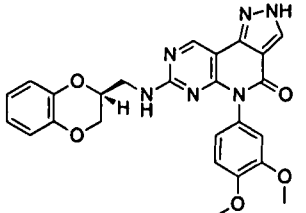
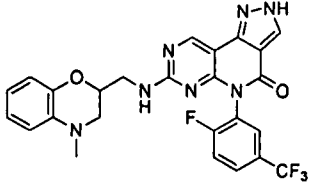
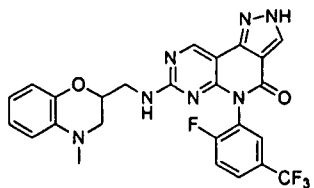
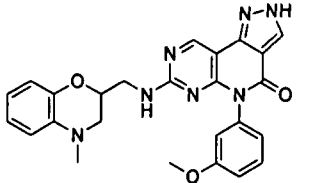
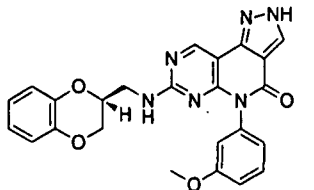
244		7-[[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	457
245		5-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-7-[[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	526
246		7-[[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	513
247		5-(3-氯苯基)-7-[[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	475
248		5-(3-氯苯基)-7-[[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	462
249		5-(4-乙氧基苯基)-7-[[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	485
250		7-[[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-(4-乙氧基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	471
251		7-[[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基]-5-(2,4,5-三氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	494

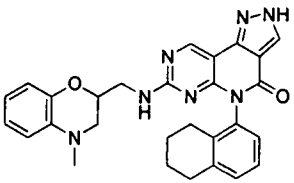
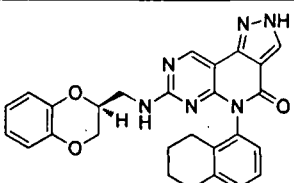
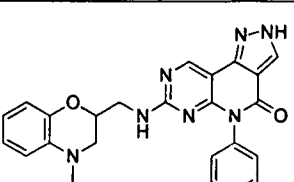
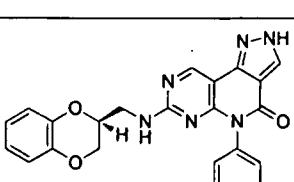
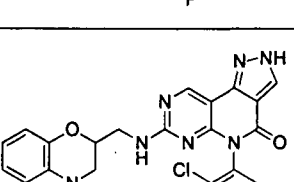
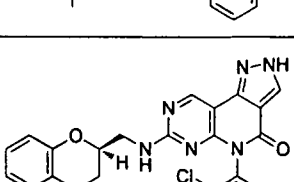
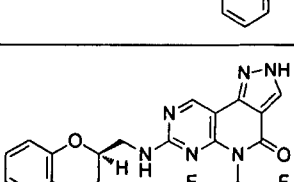
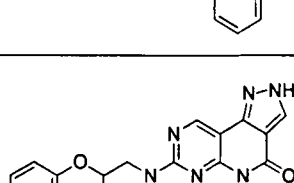
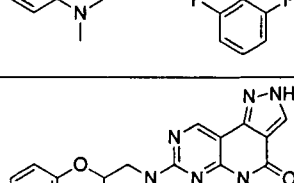
252		7-[[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-(2,4,5-三氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	481
253		5-(2-甲氧基苯基)-7-[[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	471
254		7-[[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-(2-甲氧基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	457
255		5-(2-氟-5-甲基苯基)-7-[[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	472
256		7-[[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-(2-氟-5-甲基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	459
257		5-(3,4-二甲基苯基)-7-[[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	469
258		7-[[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-(3,4-二甲基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	455
259		5-(1H-吲哚-6-基)-7-[[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	480

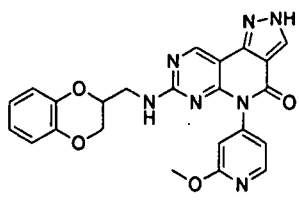
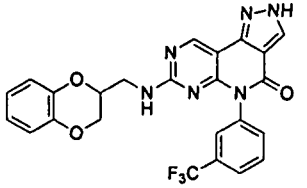
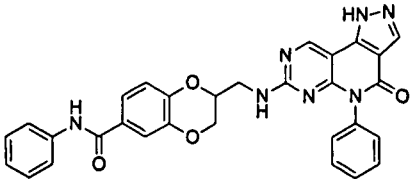
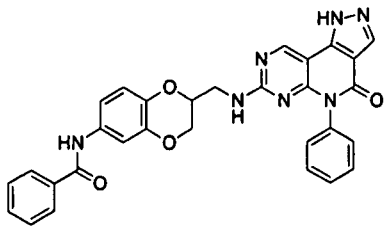
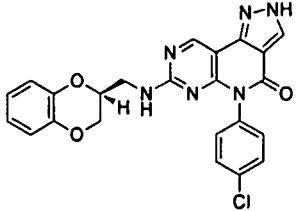
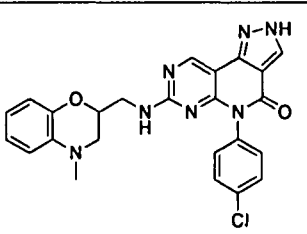
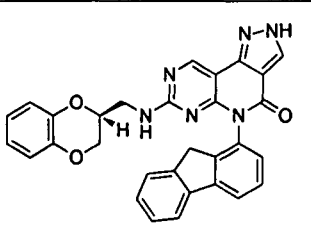
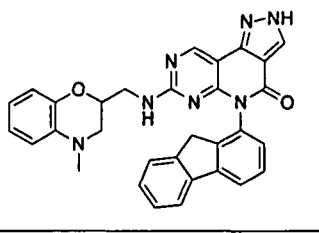
260		7-([(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基)-5-(1H-吲哚-6-基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	466
261		7-([(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	508
262		7-([(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	495
263		5-[3-(苄氧基)苯基]-7-([(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	547
264		5-[3-(苄氧基)苯基]-7-([(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	534
265		5-(2,3-二氟苯基)-7-([(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	476
266		5-(2,3-二氟苯基)-7-([(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	463
267		7-([(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基)-5-(2,3,4-三氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	494

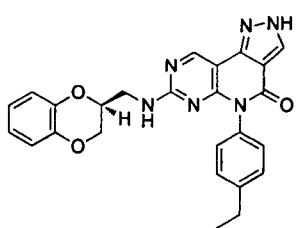
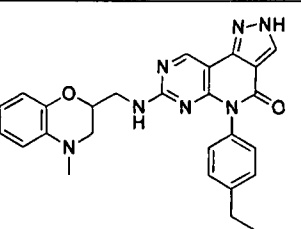
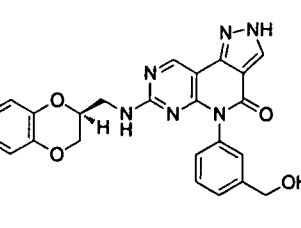
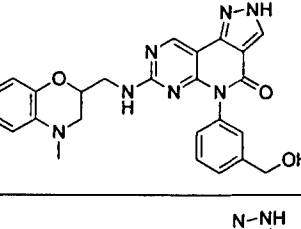
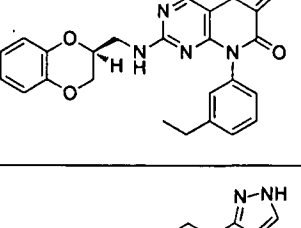
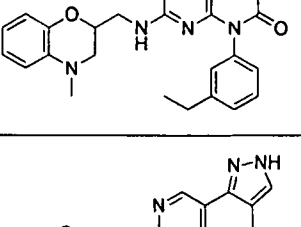
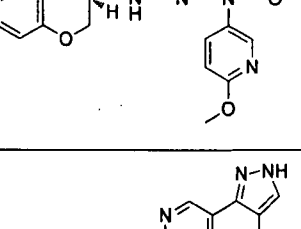
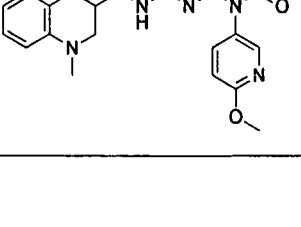
268		7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基]胺基}-5-(2,3,4-三氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡 唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	481
269		5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-[[{(4-甲基-3,4-二氫- 2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基}-2,5-二氫- 4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	471
270		7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基]胺基}-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2,5-二氫- 4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	458
271		5-(2-溴-4-甲基苯基)-7-[[{(4-甲基-3,4-二氫-2H- 1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡 唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	533
272		5-(2-溴-4-甲基苯基)-7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯 並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-2,5-二氫-4H- 吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	520
273		7-[[{(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲 基]胺基}-5-[2-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氫-4H- 吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	508
274		7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基]胺基}-5-[2-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氫- 4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	495
275		5-[2-(二甲基胺基)-5-硝基苯基]-7-[[{(4-甲基- 3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基}- 2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧 啶-4-酮	529

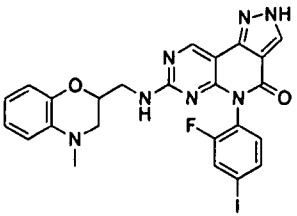
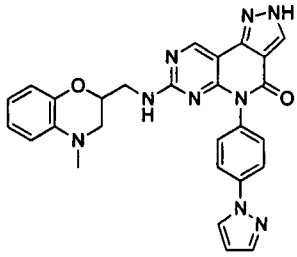
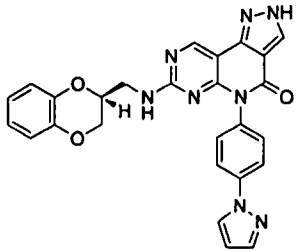
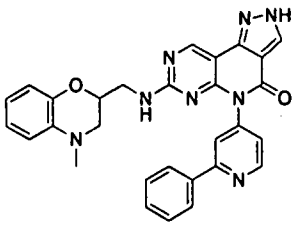
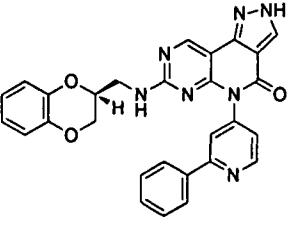
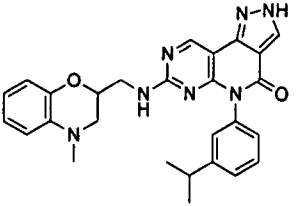
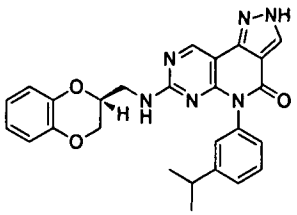
276		7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基]胺基}-5-[2-(二甲基胺基)-5-硝基苯基]- 2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧 啶-4-酮	516
277		5-(4-氯-2-氟苯基)-7-[[{(4-甲基-3,4-二氫-2H- 1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡 唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	493
278		5-(4-氯-2-氟苯基)-7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並 二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡 唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	480
279		7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基]胺基}-5-(2,4,6-三甲基苯基)-2,5-二氫-4H- 吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	470
280		5-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-7-[[{(4-甲基-3,4-二氫- 2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基}-2,5-二氫- 4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	481
281		7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基]胺基}-5-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2,5-二氫- 4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	467
282		5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-7-[[{(4-甲基-3,4-二 氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基}-2,5-二氫 -4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	543
283		5-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-7-[[{(2S)-2,3-二氫- 1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-2,5-二 氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	530

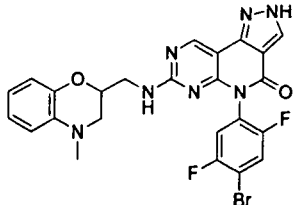
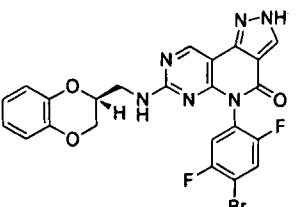
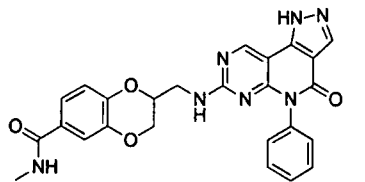
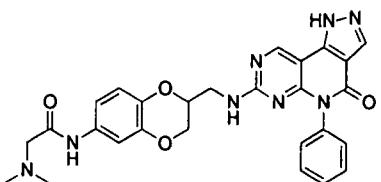
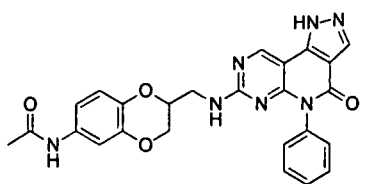
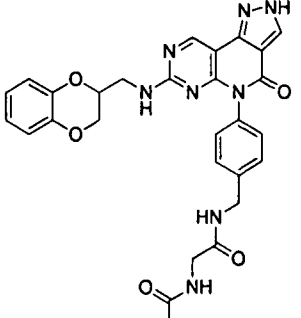
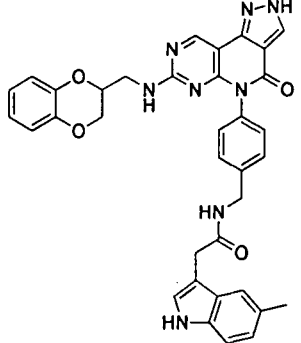
284		5-(5-氯-2-氟苯基)-7-[[4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	493
285		5-(5-氯-2-氟苯基)-7-[[2S]-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	480
286		5-(3,4-二甲氧基苯基)-7-[[4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	501
287		7-[[2S]-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	487
288		5-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-[[4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	526
289		7-[[2S]-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	513
290		5-(3-甲氧基苯基)-7-[[4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	471
291		7-[[2S]-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	457

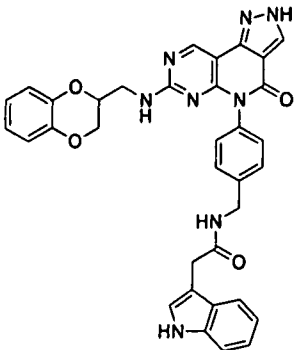
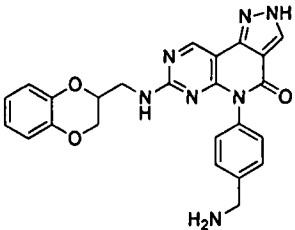
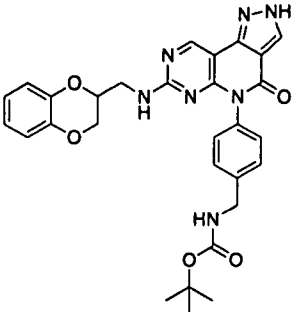
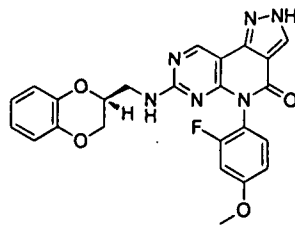
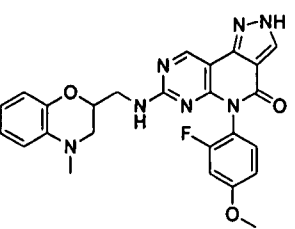
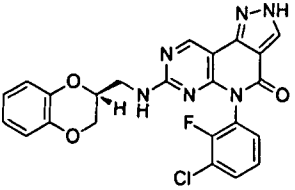
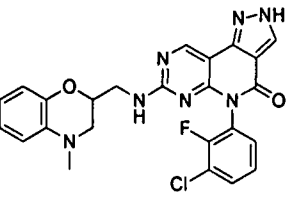
292		7-[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基) 甲基] 胺基]-5-(5,6,7,8-四氫蔡-1-基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	495
293		7-[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基] 胺基]-5-(5,6,7,8-四氫蔡-1-基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	482
294		5-(3-氟苯基)-7-[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基) 甲基] 胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	458
295		7-[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基] 胺基]-5-(3-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	445
296		5-(2-氯苯基)-7-[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基) 甲基] 胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	475
297		5-(2-氯苯基)-7-[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基] 胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	462
298		5-(2,6-二氟苯基)-7-[[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基] 胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	463
299		5-(2,6-二氟苯基)-7-[[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基) 甲基] 胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	476
300		7-(((2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-2-基) 甲基) 胺基)-5-(喹啉-5-基)-2H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮	478

301		7-(((2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-2-基)甲基)胺基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮	458
302		7-(((2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-2-基)甲基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮	495
303		2-(((4-側氧基-5-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-基)胺基)甲基)-N-苯基-2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-6-羧醯胺	547
304		N-(2-(((4-側氧基-5-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-基)胺基)甲基)-2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-6-基)苯甲醯胺	547
305		5-(4-氯苯基)-7-{{{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基}胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	462
306		5-(4-氯苯基)-7-{{{(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基}胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	475
307		7-{{{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基}胺基}-5-(9H-芴-1-基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	516
308		5-(9H-芴-1-基)-7-{{{(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基}胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	529

309		7-{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基]胺基}-5-(4-乙基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑 並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	455
310		5-(4-乙基苯基)-7-{[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯 並噁嗪-2-基)甲基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並 [3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	469
311		7-{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基]胺基}-5-[3-(羥基甲基)苯基]-2,5-二氫- 4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	457
312		5-[3-(羥基甲基)苯基]-7-{[(4-甲基-3,4-二氫- 2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基}-2,5-二氫- 4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	471
313		7-{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基]胺基}-5-(3-乙基苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑 並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	455
314		5-(3-乙基苯基)-7-{[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯 並噁嗪-2-基)甲基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並 [3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	469
315		7-{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基 甲基]胺基}-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氫- 4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	458
316		5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-{[(4-甲基-3,4-二氫- 2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基}-2,5-二氫- 4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	471

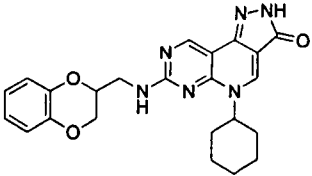
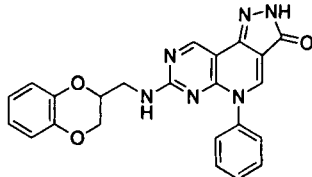
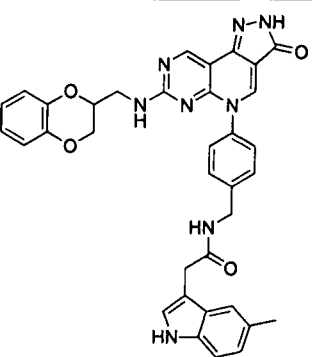
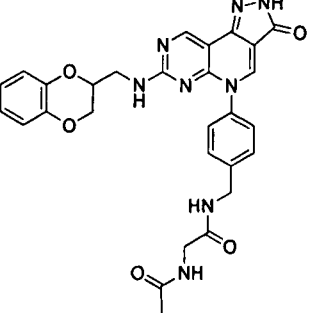
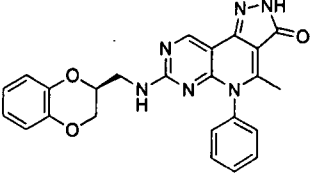
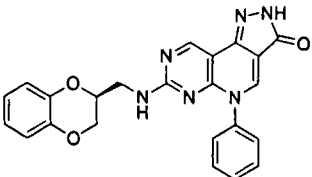
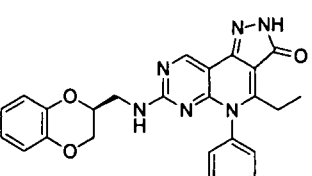
317		5-(2-氟-4-碘苯基)-7-[[4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	584
318		7-[[4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-5-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	507
319		7-[[2S)-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]胺基]-5-[4-(1H-吡唑-1-基)苯基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	493
320		7-[[4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-5-(2-苯基吡啶-4-基)-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	518
321		7-[[2S)-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]胺基]-5-(2-苯基吡啶-4-基)-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	505
322		7-[[4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基]-5-[3-(1-甲基乙基)苯基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	483
323		7-[[2S)-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]胺基]-5-[3-(1-甲基乙基)苯基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	470

324		5-(4-溴-2,5-二氟苯基)-7-[[4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	555
325		5-(4-溴-2,5-二氟苯基)-7-[[2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	542
326		N-甲基-2-[[4-側氧基-5-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-基]胺基]甲基}-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-6-羧醯胺	484
327		N-2~,N-2~-二甲基-N-(2-[[4-側氧基-5-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-基]胺基]甲基)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-6-基)甘胺醯胺	528
328		N-(2-[[4-側氧基-5-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-基]胺基]甲基)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-6-基)乙醯胺	484
329		N-2~-乙醯基-N-(4-{7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-4-側氧基-2,4-二氫-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苄基)甘胺醯胺	556
330		N-(4-{7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-4-側氧基-2,4-二氫-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苄基)-2-(5-甲基-1H-吡咯-3-基)乙醯胺	628

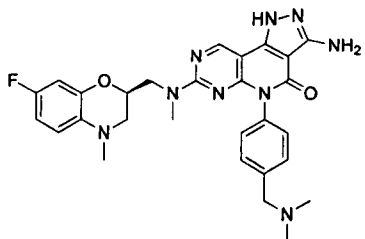
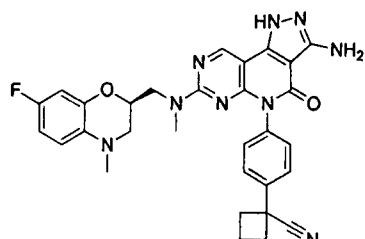
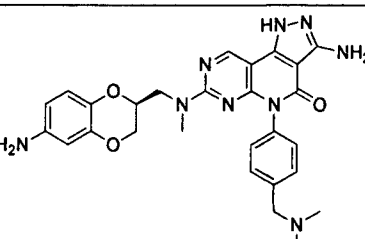
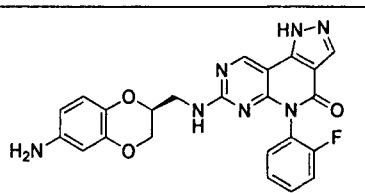
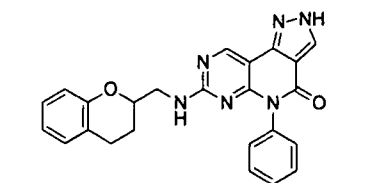
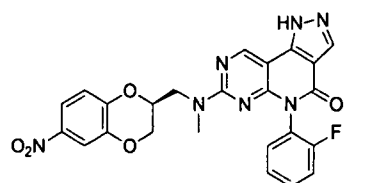
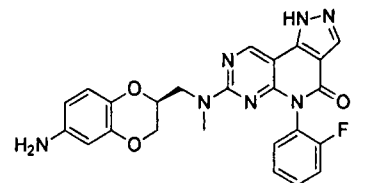
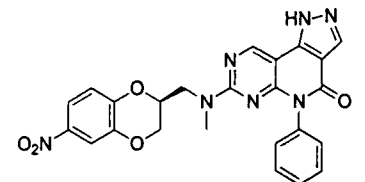
331		N-(4-{7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-4-側氧基-2,4-二氫-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苄基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙醯胺	614
332		5-[4-(胺基甲基)苄基]-7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	456
333		(4-{7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-4-側氧基-2,4-二氫-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苄基)胺甲酸三級丁酯	557
334		7-{{{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基}胺基}-5-(2-氟-4-甲氧基苄基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	475
335		5-(2-氟-4-甲氧基苄基)-7-{{{(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基}胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	488
336		5-(3-氯-2-氟苄基)-7-{{{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基}胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	480
337		5-(3-氯-2-氟苄基)-7-{{{(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基}胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	493

338		7-{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-5-噻吩-3-基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	433
339		5-(3-三級丁基苯基)-7-{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	484
340		7-{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	513
341		7-[(3,4-二氫-2H-色烯-2-基甲基)胺基]-5-(2-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	443
342		3-胺基-5-(2-氟苯基)-7-(甲基{[(2R)-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	488
343		5-(2-氟苯基)-7-({[(2S)-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	458
344		3-胺基-7-({[(2S)-6-胺基-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基)-5-(2-氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	489
345		3-胺基-7-({[(2S)-7-氟-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	473
346		7-[(3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基甲基)胺基]-5-(2-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	444

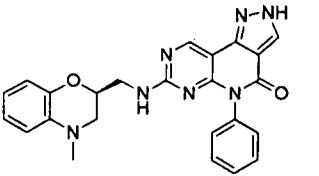
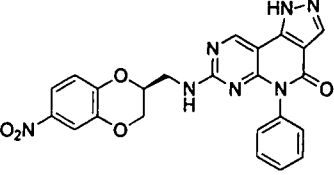
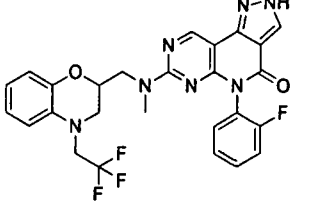
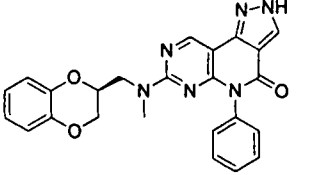
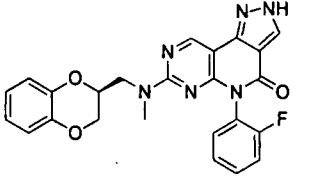
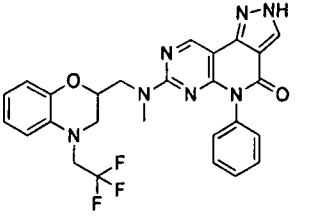
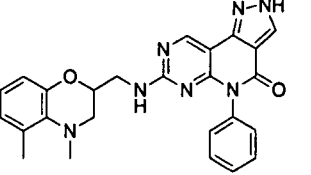
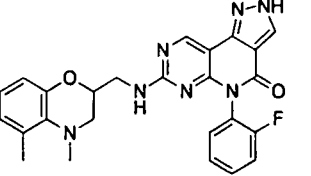
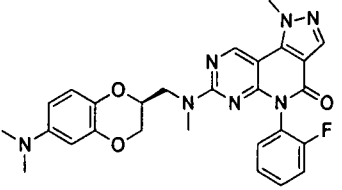
347		3-胺基-5-[4-(胺基甲基)苯基]-7-({[(2S)-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基)胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	485
348		7-(3,4-二氫-1'H-螺[色烯-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-(2-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	484
349		3-胺基-7-(3,4-二氫-1'H-螺[色烯-2,4'-吡啶]-1'-基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	481
350		7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-羥基-5-甲基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	381
351		5-苄基-7-{{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-3-羥基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	457
352		7-{{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-3-羥基-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	443
353		7-{{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-5-(2-氟苯基)-3-羥基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	461
354		5-(3,5-二氯苯基)-3-羥基-7-{{[(2R)-四氫咪喃-2-基甲基]胺基}-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	448

355		5-環己基-7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-2,5-二氫-3H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-3-酮	433
356		7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-3H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-3-酮	427
357		N-(4-{7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-側氧基-2,3-二氫-5H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苜基)-2-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)乙醯胺	628
358		N-2-乙醯基-N-(4-{7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-側氧基-2,3-二氫-5H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苜基)甘胺醯胺	556
359		7-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-4-甲基-5-苯基-2,5-二氫-3H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-3-酮	441
360		(S)-7-((2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基)-5-苯基-2H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-3(5H)-酮	427
361		7-[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-4-乙基-5-苯基-2,5-二氫-3H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-3-酮	455

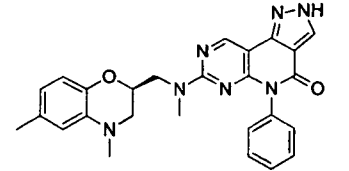
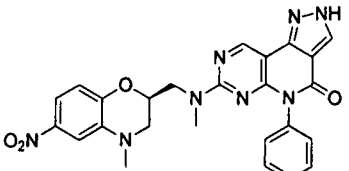
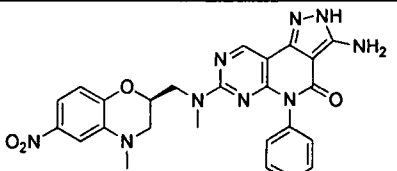
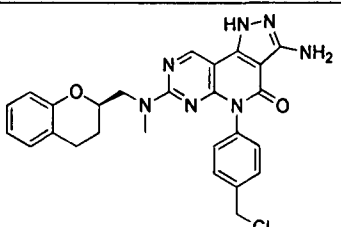
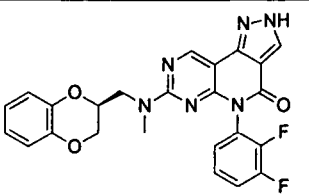
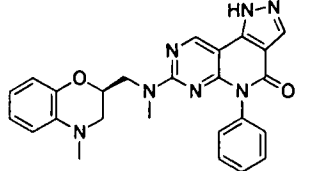
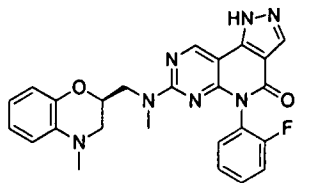
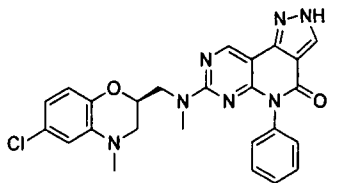
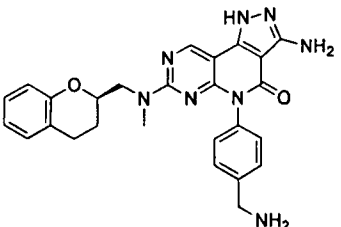
362		5-(2-氟苯基)-7-({[(2S)-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-2,5-二氢-3H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-3-酮	458
363		3-胺基-7-{{[(2R)-3,4-二氢-2H-色烯-2-基甲基](甲基)胺基}-5-(4-{{[甲基(1-甲基乙基)胺基]甲基}苯基})-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	540
364		3-胺基-7-{{[(2R)-3,4-二氢-2H-色烯-2-基甲基](甲基)胺基}-5-(4-{{[乙基(甲基)胺基]甲基}苯基})-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	526
365		3-胺基-5-[4-(四氫吡啶-1-基甲基)苯基]-7-{{[(2R)-3,4-二氢-2H-色烯-2-基甲基](甲基)胺基}-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	524
366		3-胺基-7-{{[(2R)-3,4-二氢-2H-色烯-2-基甲基](甲基)胺基}-5-[4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	538
367		3-胺基-7-{{[(2R)-3,4-二氢-2H-色烯-2-基甲基](甲基)胺基}-5-[4-(嗎啉-4-基甲基)苯基]-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	554
368		3-胺基-7-{{[(2R)-3,4-二氢-2H-色烯-2-基甲基](甲基)胺基}-5-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	567

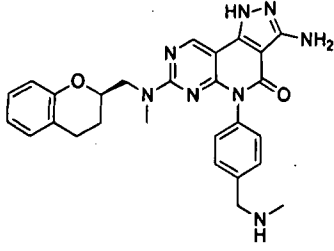
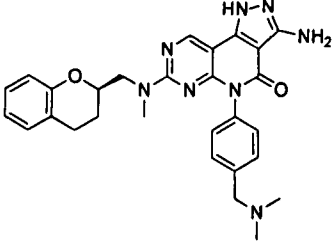
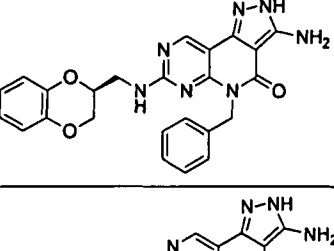
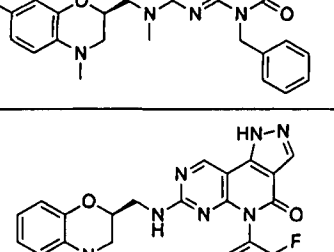
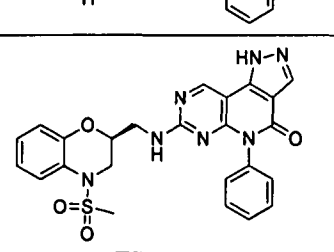
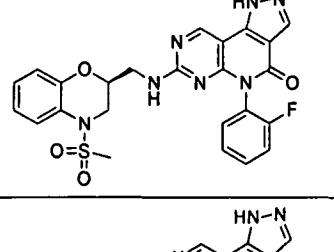
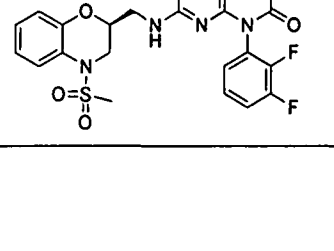
369		3-氨基-5-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-7-[[{(2R)-7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基]-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	545
370		1-(4-{3-氨基-7-[[{(2R)-7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基]-4-側氧基-1,4-二氢-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苯基)環丁烷脞	567
371		3-氨基-7-[[{(2S)-6-氨基-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	529
372		7-[[{(2S)-6-氨基-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基]-5-(2-氟苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	460
373		7-[(3,4-二氢-2H-色烯-2-基甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	425
374		5-(2-氟苯基)-7-(甲基[[{(2S)-6-硝基-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基]-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	504
375		7-[[{(2S)-6-氨基-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-(2-氟苯基)-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	474
376		7-(甲基[[{(2S)-6-硝基-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基]-5-苯基-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	486

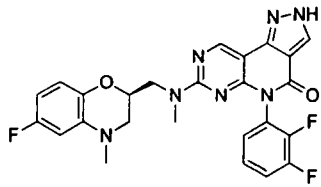
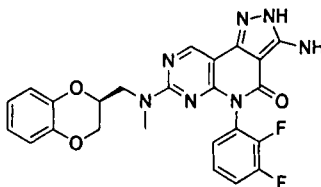
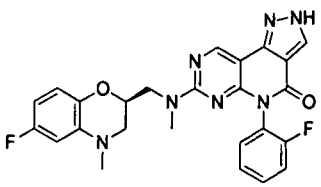
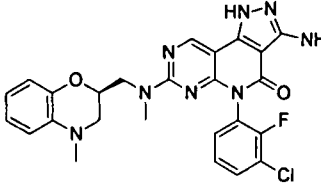
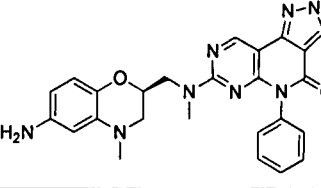
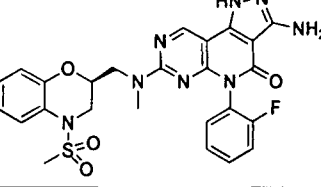
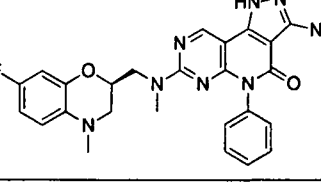
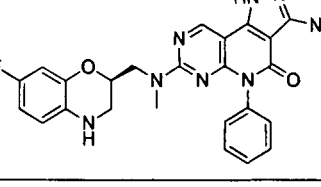
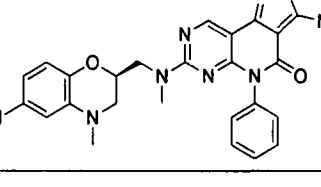
377		7-[[{(2S)-6-氨基-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	456
378		7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)(乙基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	455
379		7-[(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基)(乙基)胺基]-5-(2-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	473
380		7-([{(2S)-7-氟-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	458
381		7-([{(2S)-7-氟-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-5-(2-氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	476
382		3-胺基-5-(3-氯-2-氟苯基)-7-(甲基{[4-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	590
383		3-胺基-5-(3-氯-2-氟苯基)-7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基}(甲基)胺基]-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	509
384		3-胺基-7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基}(甲基)胺基]-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	456
385		3-胺基-7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基}(甲基)胺基]-5-(2-氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	474

386		7-([[(2S)-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基]胺基)-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	440
387		7-([[(2S)-6-硝基-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基]胺基)-5-苯基-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	472
388		5-(2-氟苯基)-7-(甲基{[4-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	540
389		7-([[(2S)-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基](甲基)胺基)-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	441
390		7-([[(2S)-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基](甲基)胺基)-5-(2-氟苯基)-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	459
391		7-(甲基{[4-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	523
392		7-([[(4,5-二甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基]胺基)-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	455
393		7-([[(4,5-二甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基]胺基)-5-(2-氟苯基)-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	473
394		7-([[(2S)-6-(二甲基胺基)-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基](甲基)胺基)-5-(2-氟苯基)-1-甲基-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	517

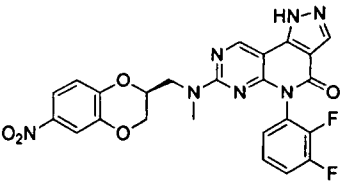
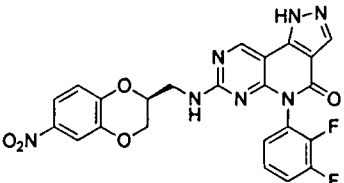
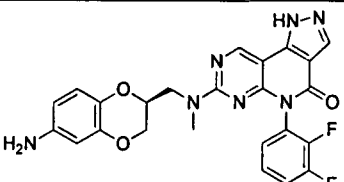
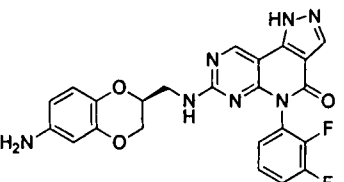
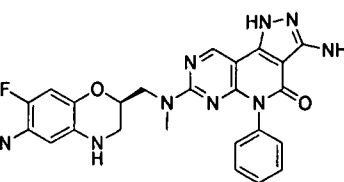
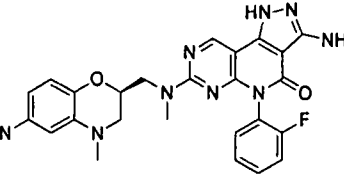
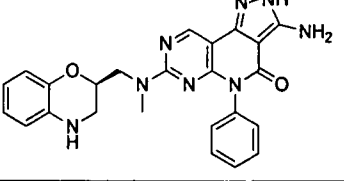
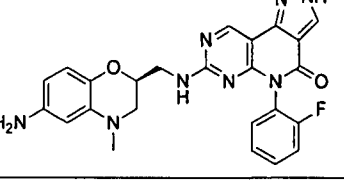
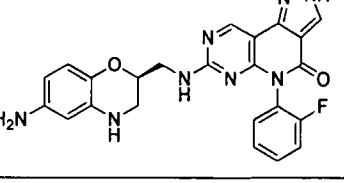
395		7-[[[(4-苄基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基]胺基]-5-(2-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	535
396		3-胺基-7-[[[(2S)-6-胺基-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	471
397		7-[[[(2S)-6-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	476
398		7-[[[(2S)-6-(環丁基胺基)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-(2-氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	529
399		7-[[[(2S)-6-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-(2-氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	494
400		7-([[(2S)-6-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]胺基)-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	462
401		3-胺基-7-(甲基硫烷基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	325
402		7-([[(2S)-6-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]胺基)-5-(2-氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	480
403		7-[[[(2R)-6-(乙基磺醯基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	547

404		7-[[{(2R)-4,6-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	469
405		7-(甲基{[(2R)-4-甲基-6-硝基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	500
406		3-胺基-7-(甲基{[(2R)-4-甲基-6-硝基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	515
407		3-胺基-5-[4-(氯甲基)苯基]-7-[[{(2R)-3,4-二氫-2H-色烯-2-基甲基}(甲基)胺基]-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	503
408		5-(2,3-二氟苯基)-7-[[{(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基}(甲基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	477
409		7-(甲基{[(2R)-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	455
410		5-(2-氟苯基)-7-(甲基{[(2R)-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	473
411		7-[[{(2R)-6-氯-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	489
412		3-胺基-5-[4-(胺基甲基)苯基]-7-[[{(2R)-3,4-二氫-2H-色烯-2-基甲基}(甲基)胺基]-1,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	484

413		3-氨基-7-{[(2R)-3,4-二氫-2H-色烯-2-基甲基](甲基)胺基}-5-{4-[(甲基胺基)甲基]苯基}-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	498
414		3-氨基-7-{[(2R)-3,4-二氫-2H-色烯-2-基甲基](甲基)胺基}-5-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	512
415		3-氨基-5-苄基-7-{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	456
416		3-氨基-5-苄基-7-[[[(2R)-7-氟-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基](甲基)胺基]-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	502
417		7-{[(2R)-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基甲基]胺基}-5-(2-氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	444
418		7-([[(2S)-4-(甲基磺醯基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基]胺基)-5-苄基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	505
419		5-(2-氟苯基)-7-([[(2S)-4-(甲基磺醯基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基]胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	523
420		5-(2,3-二氟苯基)-7-([[(2S)-4-(甲基磺醯基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基]胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	541

421		5-(2,3-二氟苯基)-7-[[[(2R)-6-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基](甲基)胺基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	508
422		3-胺基-5-(2,3-二氟苯基)-7-[[[(2S)-2,3-二氢-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基](甲基)胺基]-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	492
423		7-[[[(2R)-6-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基](甲基)胺基]-5-(2-氟苯基)-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	490
424		3-胺基-5-(3-氯-2-氟苯基)-7-(甲基{[(2R)-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	522
425		7-[[[(2R)-6-胺基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基](甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	470
426		3-胺基-5-(2-氟苯基)-7-(甲基{[(2S)-4-(甲基磺醯基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	552
427		3-胺基-7-[[[(2R)-7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基](甲基)胺基]-5-苯基-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	488
428		3-胺基-7-[[[(2R)-7-氟-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基](甲基)胺基]-5-苯基-1,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	473
429		3-胺基-7-[[[(2R)-6-氯-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基](甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氢-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	504

430		1-(4-{3-胺基-7-[[{(2R)-7-氟-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基]-4-側氧基-1,4-二氫-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苯基)-N,N-二甲基環丁烷羧醯胺	613
431		7-[[{(5-氟-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基}(甲基)胺基]-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	473
432		1-(4-{3-胺基-7-[[{(2R)-7-氟-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基]-4-側氧基-1,4-二氫-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苯基)環丁烷腈	553
433		7-[[{(5-氟-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基)甲基}(甲基)胺基]-5-(2-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	490
434		(3S)-3-[[{(3-胺基-4-側氧基-5-苯基-4,5-二氫-1H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-基)(甲基)胺基]甲基]-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-6-腈	481
435		5-(2-氟苯基)-7-([{(2S)-7-(羥基甲基)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	475
436		3-胺基-7-[[{(2S)-7-(胺基甲基)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}(甲基)胺基]-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	486
437		5-{4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-7-([{(2S)-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	498

438		5-(2,3-二氟苯基)-7-(甲基{[(2S)-6-硝基-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	522
439		5-(2,3-二氟苯基)-7-({[(2S)-6-硝基-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	508
440		7-({[(2S)-6-胺基-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}(甲基)胺基)-5-(2,3-二氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	492
441		7-({[(2S)-6-胺基-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基)-5-(2,3-二氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	478
442		3-胺基-7-({[(2R)-6-胺基-7-氟-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基)-5-苯基-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	489
443		3-胺基-7-({[(2R)-6-胺基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基)-5-(2-氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	503
444		3-胺基-7-({[(2R)-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基)-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	455
445		7-({[(2S)-6-胺基-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-5-(2-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	473
446		7-({[(2R)-6-胺基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}胺基)-5-(2-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	459

447		7-({[(2S)-7-氟-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基)-5-(2-氟苯基)-2,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	463
448		1-(4-{3-胺基-7-[[[(2R)-6-胺基-7-氟-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基]-4-側氧基-1,4-二氫-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苯基)環丁烷腈	568
449		1-(4-{3-胺基-7-[[[(2R)-6-胺基-7-氟-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-2-基]甲基}(甲基)胺基]-4-側氧基-1,4-二氫-5H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-5-基}苯基)環丁烷羧醯胺	586
450		3-胺基-7-({[(2S)-6-胺基-7-氟-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基)-5-(2,3-二氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	511
451		3-胺基-7-({[(2S)-6-胺基-7-氟-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}(甲基)胺基)-5-(2,3-二氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	525
452		7-({[(2S)-6-胺基-7-氟-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基]甲基}胺基)-5-(2,3-二氟苯基)-1,5-二氫-4H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮	496

[0137] 本文所使用之「烷基」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基」或「C₁-C₆烷基」係意圖包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直鏈(線性)飽和脂肪族烴基及C₃、C₄、C₅或C₆支鏈飽和脂肪族烴基。例如，C₁-C₆烷基係意圖包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷基。烷基之實例包括具有自一個至六個碳原子之基團，諸如但不限於甲基、乙基、正丙

基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、二級戊基或正己基。

[0138] 在某些實施態樣中，直鏈或支鏈之烷基具有六個或較少之碳原子(例如 C_1 - C_6 直鏈、 C_3 - C_6 支鏈)，且在另一實施態樣中，直鏈或支鏈烷基具有具有四個或更少碳原子。

[0139] 「雜烷基」係經氧、氮、硫或磷原子取代一或多個烴主鏈碳原子之如上定義之烷基。

[0140] 本文所使用之術語「環烷基」、「 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 或 C_8 環烷基」或「 C_3 - C_8 環烷基」係意圖包括在彼等之環結構中具有 3 至 8 個碳原子之烴環。在一實施態樣中，環烷基在該環結構中具有 5 或 6 個碳。

[0141] 術語「經取代之烷基」或「經取代之 C_1 - C_6 烷基」係指經取代基取代烴主鏈之 1 或多個碳上之 1 或多個氫原子之烷基。該等取代基可包括例如烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、芳氧基、磷酸基、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括 NH_2 、單烷基胺基(例如 $NH(C_1-C_6)$ 烷基)、二烷基胺基(例如 $N[(C_1-C_6)$ 烷基] $_2$)、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脒基、亞胺基、氫硫基、SH、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、

硫酸基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、 CH_2F 、 CHF_2 、 OCF_3 、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、芳香基或雜芳香基。環烷基可另被例如上述之取代基取代。「烷基芳基」或「芳烷基」係經芳基取代之烷基(例如苯基甲基(苄基))。

[0142] 除非特別指明碳原子之數量，「低級烷基」包括如上定義之在主鏈結構上具有 1 至 6 個(或在其他實施態樣中具有 1 至 4 個)碳原子之烷基。「低級烯基」和「低級炔基」具有例如 2 至 6 或 2 至 4 個碳原子之鏈長度。

[0143] 本文所使用之「烷基連接子」係意圖包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 直鏈(線性)飽和脂肪族烴基及 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 支鏈飽和脂肪族烴基。例如， C_1 - C_6 烷基連接子係意圖包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及 C_6 烷基連接子。烷基連接子之實例包括具有 1 至 6 個碳原子之基團，諸如但不限於甲基($-\text{CH}_2-$)、乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、正丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、異丙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)、正丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、二級丁基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、異丁基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$)、正戊基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、二級戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)或正己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。

[0144] 「烯基」包括長度類似於上述烷基之不飽和脂肪族基團且「經取代之烯基」包括對上述烷基之所有可能的取代，但其包含至少 1 個雙鍵。例如，術語「烯基」包括直鏈烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯

基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)、支鏈烯基、環烯基(例如脂環基)(例如環丙烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基)、經烷基或烯基取代之環烯基、及經環烷基或環烯基取代之烯基。在某些實施態樣中，直鏈或支鏈烯基在主鏈上具有 6 個或較少之碳原子(例如 C_2-C_6 直鏈、 C_3-C_6 支鏈)。同樣地，環烯基在環結構上可能具有 5 至 8 個碳原子，且在一實施態樣中，環烯基在環結構上具有 5 或 6 個碳原子。術語「 C_2-C_6 」包括含有 2 至 6 個碳原子之烯基。術語「 C_3-C_6 」包括含有 3 至 6 個碳原子之烯基。

[0145] 「雜烯基」包括經氧、氮、硫或磷原子取代 1 或多個烴主鏈碳原子之如本文定義之烯基。

[0146] 術語「經取代之烯基」係指經取代基取代 1 或多個烴主鏈碳原子上之 1 或多個氫原子之烯基。該等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸基、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、雜環基、烷芳基、芳香基或雜芳

香基。

[0147] 「炔基」包括長度及可能的取代基類似於上述烷基之不飽和脂肪族基團，但其包含至少一個參鍵。例如，「炔基」包括直鏈炔基(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)、支鏈炔基、及經環烷基或環烯基取代之炔基。在某些實施態樣中，直鏈或支鏈炔基在主鏈上具有 6 個或較少之碳原子(例如 C_2-C_6 直鏈、 C_3-C_6 支鏈)。術語「 C_2-C_6 」包括含有 2 至 6 個碳原子之炔基。術語「 C_3-C_6 」包括含有 3 至 6 個碳原子之炔基。

[0148] 「雜炔基」包括經氧、氮、硫或磷原子取代 1 或多個烴主鏈碳原子之如本文定義之炔基。

[0149] 術語「經取代之炔基」係指經取代基取代 1 或多個烴主鏈碳原子上之 1 或多個氫原子之炔基。該等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸基、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、芳香

基或雜芳香基。

[0150] 「芳基」包括具有芳族性之基團，其包括具有至少 1 個芳香環之「共軛」或多環系統。實例包括苯基、萘基等。術語「C₆-C₁₀」包括含有 6 至 10 個碳原子之芳基。

[0151] 「雜芳基」係具有芳族性之基團，其包括具有至少 1 個芳香環之「共軛」或多環系統，該芳香環之環結構具有 1 至 4 個雜原子，且亦被稱為「芳基雜環」或「雜芳族」。雜芳基可為部分芳族性，即非所有環皆為芳族性。本文所使用之術語「雜芳基」係意圖包括穩定之 5 員、6 員或 7 員單環芳香雜環或 7 員、8 員、9 員、10 員、11 員或 12 員雙環芳香雜環，該等環係由碳原子及 1 或多個獨立選自氮、氧或硫之雜原子(例如 1 個或 1 至 2 個或 1、2 或 3 個或 1、2、3 或 4 個或 1、2、3、4 或 5 個或 1、2、3、4、5 或 6 個雜原子)組成。於一方面，雜芳基包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子。對「未經取代之雜芳基」，該氮原子可經取代或未經取代(即 N 或 NR，其中 R 係 H)。該氮及硫雜原子可任意選擇地經氧化(即 N→O 及 S(O)_p，其中 p = 1 或 2)。應注意的是，在該芳香雜環上之 S 及 O 原子之總數不超過 1。

[0152] 雜芳基之實例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、喹啉基、苯並呋喃基、噻吩基、吲哚基、及類似基。

[0153] 另外，術語「芳基」及「雜芳基」包括多環(例如

三環、雙環)芳基及多環雜芳基，例如萘基、苯並噁唑、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩基、亞甲基二氧苯基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、吲哚基、苯並呋喃基、嘌呤基、苯並呋喃基、去氮嘌呤基及吲哚嗪基。

[0154] 以多環芳香環而言，其中僅有一環需為芳香族(例如 2,3-二氫吲哚)，雖然所有環皆可為芳香族(例如喹啉)。第二環亦可呈稠合或橋連。

[0155] 該芳基或雜芳基芳香環之 1 或多個環位置可經如上述之取代基取代，該等取代基係例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、烷基胺基羰基、芳烷胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基硫羰基、磷酸基、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、芳香基或雜芳香基。芳基亦可與脂環或雜環稠合或橋連，該等脂環或雜環不是芳香族因而形成多環系統(例如蔡滿、亞甲基二氧苯基)。

[0156] 本文所使用之「碳環」係意圖包括具有特定數

量之碳原子之任何穩定單環、雙環或三環，其中任一者可為飽和、不飽和或芳香性之環。例如，C₃-C₁₄ 碳環係意圖包括具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 個碳原子之單環、雙環或三環。碳環之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、萸基、苯基、萘基、二氫萘基、金剛烷基、及四氫萘基。橋連環亦包括於碳環之定義中，包括例如 [3.3.0]二環辛烷、[4.3.0]二環壬烷、[4.4.0]二環癸烷及 [2.2.2]二環辛烷。橋連環發生於 1 或多個碳原子連接 2 個非鄰近之碳原子時。在一實施態樣中，橋連環係 1 或 2 個碳原子。應注意的是，橋連總是會將單環轉換成三環。當環被橋連時，列舉用於該環之取代基亦可存在於該橋連上。亦包括稠合環(例如萘基和四氫萘基)及螺環。

[0157] 本文所使用之「雜環」包括任何包含至少一個環雜原子(例如 N、O 或 S)之環結構(飽和或部分未飽和)。於一方面，雜環包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員飽和環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子。於另一方面，雜環包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員部分飽和及/或飽和環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子。於一方面，雜環包含螺環。雜環之實例包括但不限於嗎啉、吡咯啉、四氫噻吩、哌啉、哌嗪及四氫呋喃。

[0158] 雜環基之額外實例包括但不限於吡啶基、吡辛基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並硫呋喃基、苯並噻

[0159] 本文所使用之術語「經取代」係指在指定原子上之任一或多個氫原子經選自所示基團中之基團取代，惟不超過該指定原子之正常效價且該取代生成穩定之化合物。當取代基係酮基(即=O)時，在該原子上之 2 個氫原子被取代。酮取代基不存在於芳香族基團上。本文所使用之環雙鍵係在 2 個鄰近環原子之間形成的雙鍵(例如 C=C、C=N 或 N=N)。「安定化合物」及「安定結構」係指足夠強之化合物，其能自反應混合物中被分離至有用程度之純度並經調製成有效治療劑。

[0160] 當取代基之鍵結係顯示為跨越連接環上之二個原子的鍵結，則該等取代基可與該環上之任一原子鍵接。經列示之取代基當不指明其係經由那個原子與給定化學式之化合物的其他部分鍵結時，則該取代基可經由該式中之任一原子鍵結。取代基及/或可變基團之組合係被允許的，但條件是該組合必須導致安定之化合物。

[0161] 當任何可變基團(例如 R_4)在化合物之任何組成或化學式中出現超過一次時，彼等每次出現時之定義係與彼等在其他每次出現時之定義無關。因此，例如，若一基團係顯示為經 0 至 2 個 R_4 基取代，則該基團可任意選擇地被至多 2 個 R_4 基團取代，且每次出現之 R_4 係獨立地選自該 R_4 之定義。同樣地，取代基及/或可變基團之組合係被允許的，但條件是該組合必須導致安定之化合物。

[0162] 術語「羥基」包括具有 -OH 或 -O⁻ 之基團。

[0163] 本文所使用之「鹵」或「鹵素」係指氟、氯、溴

及碘。術語「全鹵」通常係指其中所有氫原子皆被鹵素原子取代之基團。

[0164] 術語「羰基」或「羧基」包括含有經雙鍵與氧原子連接之碳的化合物及基團。含有羰基之基團的實例包括但不限於醛、酮、羧酸、醯胺、酯、酐等。

[0165] 「醯基」包括含有醯基(-C(O)-)或羰基之基團。「經取代之醯基」包括其中 1 或多個氫原子經下列取代之醯基：例如烷基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸基、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、芳香基、或雜芳香基。

[0166] 「芳醯基」包括具有與羰基鍵結之芳基或雜芳基之基團。芳醯基之實例包括苯基羧基、萘基羧基等。

[0167] 「烷氧基烷基」、「烷胺基烷基」及「硫烷氧基烷基」包括如上所述之烷基，其中氧、氮、或硫原子取代 1 或多個烴主鏈碳原子。

[0168] 術語「烴氧基」包括與氧原子共價連接之經取

代和未經取代之烷基、烯基及炔基。「C₁-C₆ 烷氧基」包括具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基的烷氧基。烷氧基之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基。經取代之烷氧基之實例包括鹵化之烷氧基。該等烷氧基可經諸如烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸基、膦酸基、亞膦酸基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、芳香基或雜芳香基等基團取代。經鹵素取代之烷氧基之實例包括但不限於氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基及三氯甲氧基。

[0169] 術語「醚」或「烷氧基」包括含有與 2 個碳原子或雜原子鍵結之氧原子的化合物或基團。例如，該術語包括「烷氧基烷基」，其係指與氧原子共價鍵結之烷基、烯基或炔基，且該氧原子係與烷基共價鍵結。

[0170] 術語「酯」包括含有與氧原子鍵結之碳或雜原子且該氧原子與碳或羰基鍵結之化合物或基團。術語「酯」包括烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基

羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。

[0171] 術語「硫烷基」或「烷硫基」包括含有與硫原子連接之烷基的化合物或基團。「S(C₁-C₆ 烷基)」包括具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基。該等硫烷基可經諸如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸基、羧酸、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸基、硫酸基、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、芳香基或雜芳香基等基團取代。

[0172] 術語「硫羰基」或「硫羧基」包括含有以雙鍵與硫原子連接之碳的化合物及基團。

[0173] 術語「硫醚」包括含有與 2 個碳原子或雜原子鍵結之硫原子的基團。硫醚之實例包括但不限於烷硫烷基、烷硫烯基及烷硫炔基。該術語「烴硫烷基」包括具有與硫原子鍵結之烷基、烯基或炔基之基團，該硫原子係與烷基鍵結。同樣地，術語「烴硫烯基」係指其中烷基、烯基或炔基係與硫原子鍵結之基團，該硫原子係與烯基共價鍵結，且術語「烴硫炔基」係指其中烷基、烯基或炔基係與硫原子鍵結之基團，該硫原子係與炔基共價鍵結。

[0174] 本文所使用之「胺」或「胺基」或「 NH_2 」包括其中氮原子係與至少一個碳或雜原子共價鍵結之基團。「烷基胺基」或「單烷基胺基」包括其中氮係與至少一個烷基鍵結之化合物群。「 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基」係含有具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子的烷基之烷基胺基。烷基胺基之實例包括苯甲基胺基、甲基胺基、乙基胺基、苯乙基胺基等。「二烷基胺基」包括其中該氮原子係與至少二個額外之烷基鍵結之群。「 $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$ 」係含有 2 個烷基之二烷基胺基，該 2 個烷基各別具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子。該 2 個烷基係相同或不同。二烷基胺基之實例包括但不限於二甲基胺基及二乙基胺基。「芳基胺基」和「二芳基胺基」包括其中該氮係分別與至少一或二個芳基鍵結之群。「烷基芳基胺基」、「烷基胺基芳基」或「芳基胺基烷基」係指與至少一個烷基和至少一個芳基鍵結之胺基。「烴胺基烷基」係指與氮原子鍵結之烷基、烯基或炔基，該氮原子亦與烷基鍵結。「醯基胺基」包括其中氮係與醯基鍵結之群。醯基胺基之實例包括但不限於烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基。

[0175] 術語「醯胺」或「胺基羧基」包括含有氮原子之化合物或基團，該氮原子係與羰基或硫羰基之碳鍵結。該術語包括「烷胺基羧基」，該烷胺基羧基包括與胺基鍵結之烷基、烯基或炔基，該胺基係與羰基或硫羰基之碳鍵結。該術語亦包括「芳基胺基羧基」，該芳基胺基羧基包括與胺基鍵結之芳基或雜芳基，該胺基係與羰基或硫羰基之碳鍵

結。術語「烷基胺基羧基」、「烯基胺基羧基」、「炔基胺基羧基」及「芳基胺基羧基」包括其中烷基、烯基、炔基及芳基分別與氮原子鍵結之基團，該氮原子係與羧基之碳鍵結。醯胺可經諸如直鏈烷基、支鏈烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環之取代基取代。在醯胺上之取代基可進一步經取代。

[0176] 本發明之含氮化合物可藉由氧化劑(例如 3-氯過氧化苯甲酸(m-CPBA)及/或過氧化氫)之處理被轉換成 N-氧化物以產生本發明之其他化合物。因此，所有經顯示和申請專利範圍請求之含氮化合物當效價及結構允許時被認為包括如所示之化合物及彼之 N-氧化物衍生物(其可被命名為 $N \rightarrow O$ 或 N^+-O^-)。另外，在其他情況下，本發明之化合物中之氮可被轉換成 N-羥基或 N-烷氧基化合物。例如，N-羥基化合物可藉由氧化劑(諸如 m-CPBA)氧化該母胺而加以製備。所有經顯示和申請專利範圍請求之含氮化合物當效價及結構允許時亦被認為涵蓋所示之化合物及彼之 N-羥基(即 N-OH)和 N-烷氧基(即 N-OR，其中 R 係經取代或未經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、3 至 14 員之碳環或 3 至 14 員之雜環)衍生物。

[0177] 在本說明書中，該化合物之結構式代表於某些情況下為方便表示之特定異構物，但是本發明包括所有異構物，諸如幾何異構物、以不對稱碳為基底之光學異構物、立體異構物、互變異構物及彼等之類似物。此外，結晶多形性可存在於以本文所描述之該式表示之化合物。應

注意的是，任何結晶形式、結晶形式混合物或彼等之酞或水合物係包括於本發明之範圍內。另外，於活體內降解本發明之化合物所產生之所謂的代謝物係包括於本發明之範圍內。

[0178] 「異構性」係指具有相同分子式但彼等之原子的鍵結順序或彼等之原子在空間中的排列不同之化合物。彼等之原子在空間中的排列不同之異構物被稱為「立體異構物」。不是另一者之鏡像的立體異構物稱為「非對映異構物」，為彼此之不可重疊鏡像之立體異構物稱為「對映異構物」或有時稱為光學異構物。含有等量之相反手性的個別對映形式之混合物被稱為「消旋混合物」。

[0179] 與 4 個不同之取代基鍵結之碳原子被稱為「手性中心」。

[0180] 「手性異構物」係指具有至少 1 個手性中心之化合物。含有超過 1 個手性中心之化合物可能以各別之非對映異構物或以非對映異構物之混合物(稱為「非對映異構物混合物」)存在。當有 1 個手性中心時，立體異構物可由該手性中心之絕對構型(R 或 S)表示。絕對構型係指與該手性中心連接之取代基在空間之排列。與考慮中之手性中心連接之取代基係根據坎-殷高-普利洛(Cahn, Ingold and Prelog)序列法則排序。(參閱文獻 Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956,

12, 81 ; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

[0181] 「幾何異構物」係指因為雙鍵無法旋轉而產生之非對映異構物。根據坎-殷高-普利洛法則，此等構型在彼等之名稱中以前綴順式及反式(或 Z 及 E)區別，藉以表示該等基團係位於該分子之雙鍵的同側或反側。

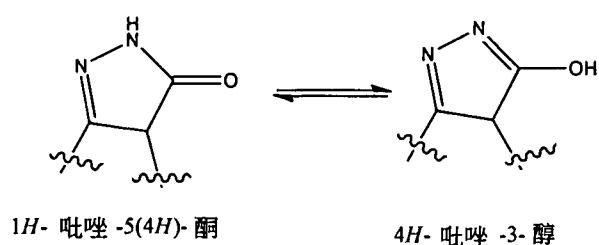
[0182] 另外，本發明所討論之結構和其他化合物包括彼等之所有單鍵旋轉受限(atropic)異構物。「單鍵旋轉受限異構物」係一種立體異構物，其中 2 種異構物之原子係在空間中不同排列。單鍵旋轉受限異構物係因大型基團阻礙中心鍵之旋轉所造成之旋轉限制而產生。該等單鍵旋轉受限異構物通常以混合物存在，然而由於近來在層析技術上之進步，已可能在選擇之情況中分開二種單鍵旋轉受限異構物之混合物。

[0183] 「互變異構物」係平衡存在之 2 或多種結構異構物之一者，其可自一種異構形式輕易地轉換成另一種。此轉變造成氫原子之正式移動並伴隨相鄰共軛雙鍵之轉換。於溶液中，互變異構物係以一組互變異構性之混合物存在。於固體形式中，通常係以一種互變異構物為主。於可能產生互變異構化之溶液中，互變異構物將達到化學平衡。互變異構物之確切比例將視多種因素而定，其包括溫度、溶劑及 pH。互變異構物可藉由互變異構化互相轉換之觀念被稱為互變異構現象。

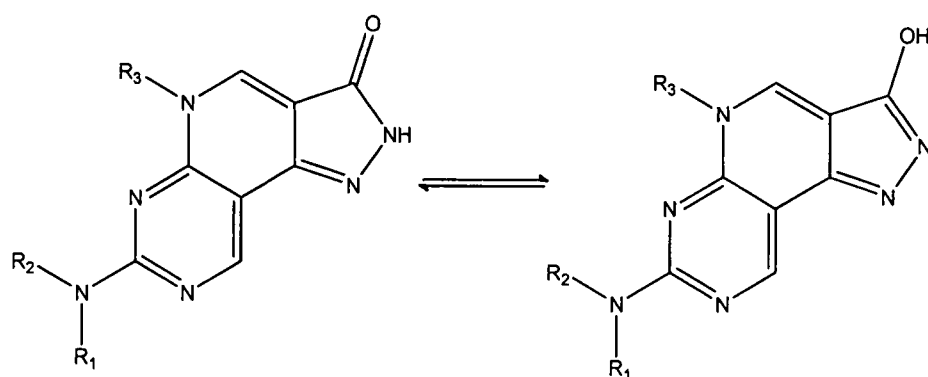
[0184] 於多種可能的互變異構現象中，最常觀察到兩種現象。在酮-烯醇之互變異構現象中，發生電子及氫

原子之同時轉移。環-鏈互變異構係因糖鏈分子中之醛基(-CHO)與該相同分子中之一個羥基(-OH)反應而產生，藉以得到如葡萄糖所示之環(環形)形式。

[0185] 常見之互變異構對係：酮-烯醇、醯胺-脛、內醯胺-內醯亞胺、雜環中之醯胺-亞胺酸互變異構(例如核鹼基諸如鳥嘌呤、胸腺嘧啶及胞嘧啶)、胺-烯胺及烯胺-烯胺。本發明包括吡唑啉酮-吡唑啉醇互變異構對：

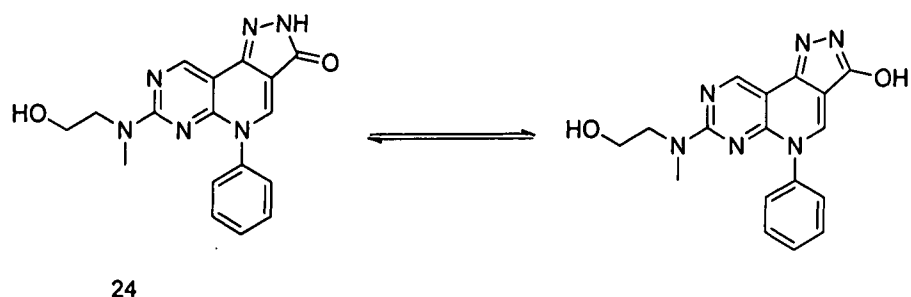


[0186] 應瞭解的是，本發明之化合物可被描述為不同之互變異構物。亦應瞭解的是，當化合物具有互變異構形式時，所有互變異構形式係欲被包括於本發明之範圍內，且該等化合物之命名不排除任何互變異構形式。本發明包括本文所描述之每一式的化合物之互變異構形式。例如，本發明之式 I 的互變異構體係如下所示：



[0187] 本發明包括本文所描述之每一化合物的互變異構形式。例如，本發明之化合物 24 的互變異構體係如

下所示：



[0188] 術語「結晶多形性」、「多形性」或「結晶形式」係指結晶結構，其中化合物(或彼之鹽或溶劑化物)可結晶成不同之結晶包裝排列，所有結構均具有相同的元素組成。不同的結晶形式通常具有不同之 X 光繞射模式、紅外譜、熔點、密度、硬度、結晶形狀、光學特性、電學特性、安定性及可溶性。再結晶溶媒、結晶速率、儲存溫度及其他因子可造成以一種結晶形式為主。該等化合物之結晶多形性可藉由在不同條件下結晶加以製備。

[0189] 本發明之化合物(包括例如該化合物之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥及多晶型物)可以與其他溶劑分子之溶劑化形式或非溶劑化形式存在。

[0190] 「溶劑化物」係指含有化學計量之量或非化學計量之量的溶劑之溶劑添加形式。某些化合物或鹽具有捕捉固定莫耳比例之呈結晶固體狀態之溶劑分子的傾向，因此形成溶劑化物。若該溶劑係水，則該形成之溶劑化物係水合物；若該溶劑係醇，則該形成之溶劑化物係醇化物。水合物係藉由組合 1 或多個分子之水與 1 分子之物質形成，其中該水維持彼之分子狀態為 H₂O。

[0191] 本文所使用之術語「類似物」係指結構類似另

一化合物但在組成上稍微不同之化合物(例如以不同元素之原子取代某一原子或存在之特定官能基，或以另一官能基取代某一官能基)。因此，類似物係功能及外觀上類似或可比擬參照化合物，但係結構或來源上不同之化合物。

[0192] 本文所定義之術語「衍生物」係指具有共同核心結構且經本文所述之各種基團取代之化合物。例如，式 A 所代表之所有化合物係三環吡唑並-嘧啶衍生物類且具有三環吡唑並-嘧啶環為共同核心。

[0193] 術語「生物電子等排體」係指由某一原子或一群原子與大致類似之另一原子或另一群原子交換所導致之化合物。生物電子等排體取代之目的係產生具有與母化合物類似之生物特性的新穎化合物。該生物電子等排體取代可以物理化學或拓撲學為基礎。羧酸生物電子等排體之實例包括但不限於醯基磺醯亞胺、四唑、磺酸鹽及膦酸鹽。參閱文獻例如 Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996。

[0194] 因為已知前藥會增進藥物之多種所欲性質(例如可溶性、生物可利用性及製造性等)，本發明所描述之每一式的化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物可以前藥形式遞送。因此，本發明係意圖涵蓋本發明所描述之每一式的化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物、遞送彼等之方法及含有彼等之組成物。「前藥」係意圖包括任

何共價鍵結之載劑，當該前藥被投予至哺乳動物個體時，其於活體內釋放本發明之活性母藥物。前藥係藉由修飾該化合物中存在之官能基的方式製備，該方式係使該修飾經例行操作或於活體內時被切割以產生該母化合物。前藥包括本發明之化合物的羥基或胺基係與任何基團鍵結者，當本發明之前藥被投予至哺乳動物個體時，該前藥會於活體內經切割以分別形成游離羥基或游離胺基。前藥之實例包括但不限於本發明所描述之每一式的化合物之醇和胺官能基的乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物或彼等之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。

[0195] 本發明亦包括經同位素標記之化合物，該化合物係與本發明所描述之每一式的化合物相同但其中一或多個原子係經原子量或質量數不同於天然最多數一般存在之原子量或質量數的原子替代。可併入本發明之化合物的同位素之實例包括氫、碳、氮及氟之同位素，諸如 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^2H 及 ^{18}F 。

[0196] 含有上述同位素及/或其他原子之其他同位素的本發明所描述之每一式的化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物係屬本發明之範疇。本發明的經同位素標記之化合物，例如併有諸如 ^3H 和 ^{14}C 之放射活性同位素者，係用於藥物及/或基質組織分佈檢測。可使用氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素，因為彼等易於製備且可偵測

性。 ^{11}C 和 ^{18}F 同位素可用於正子發射斷層攝影(PET)。PET 可用於腦部顯影。再者，經較重之同位素(諸如氘(即 ^2H))取代可提供因較大之代謝安定性(例如增加之活體內半生期或減少之劑量需求)所產生之某些治療益處，並因此於某些情況下係較佳的。通常藉由實施本發明之反應圖及/或實施例所揭露之方法，使用可方便取得的經同位素標記之反應劑以替代非經同位素標記之反應劑，可製備本發明所描述之化學式的經同位素標記之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。於一較佳體系中，本發明所描述之化學式的化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物並未經同位素標記。

2. 合成經取代之三環吡啶並-嘧啶化合物類

[0197] 本發明提供合成本發明所描述之每一式的化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物之方法。依據下述實施例所示之反應圖，本發明亦提供合成本發明所描述之每一式的多種例示化合物或彼等之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物之詳細方法。

[0198] 於本文中，當組成物被描述為具有、包括或包含特定成分時，應考慮該組成物亦為由該列舉成分實質

上組成或組成。類似地，當方法或過程被描述為具有、包括或包含特定程序步驟，該過程亦由該列舉之程序步驟實質上組成或組成。另外，應了解的是，步驟之順序或實施某些反應之順序係無關緊要的，只要本發明仍屬可操作者。再者，2或多個步驟或反應可被同時進行。

[0199] 本發明之合成方法可耐受所製備之化合物中廣泛種類之官能基，因此各種經取代之起始材料可被使用。該等方法通常在整個方法最後或靠近最後時生成所欲之最終化合物，雖然於某些情況下可欲進一步轉換該化合物為彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。

[0200] 本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物可藉由使用此領域之技藝人士所習知或該等技藝人士在考慮本文所揭示之內容後屬顯見之標準合成方法及程序，使用自商業途徑獲得之起始材料、文獻記載之已知化合物、或可輕易製備之中間物經各種方式加以製備。用於製備有機分子及官能基轉換和操作之標準合成方法及程序可得自相關科學文獻或此領域之標準教科書。雖然不限於任一或多種來源，以參照方式併入本文之經典文獻，諸如 Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001 及 Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic

Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, 係此領域所公知有用且公認之有機合成參考教科書。下列合成方法之說明係欲說明而非限制用於製備本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物之一般方法。

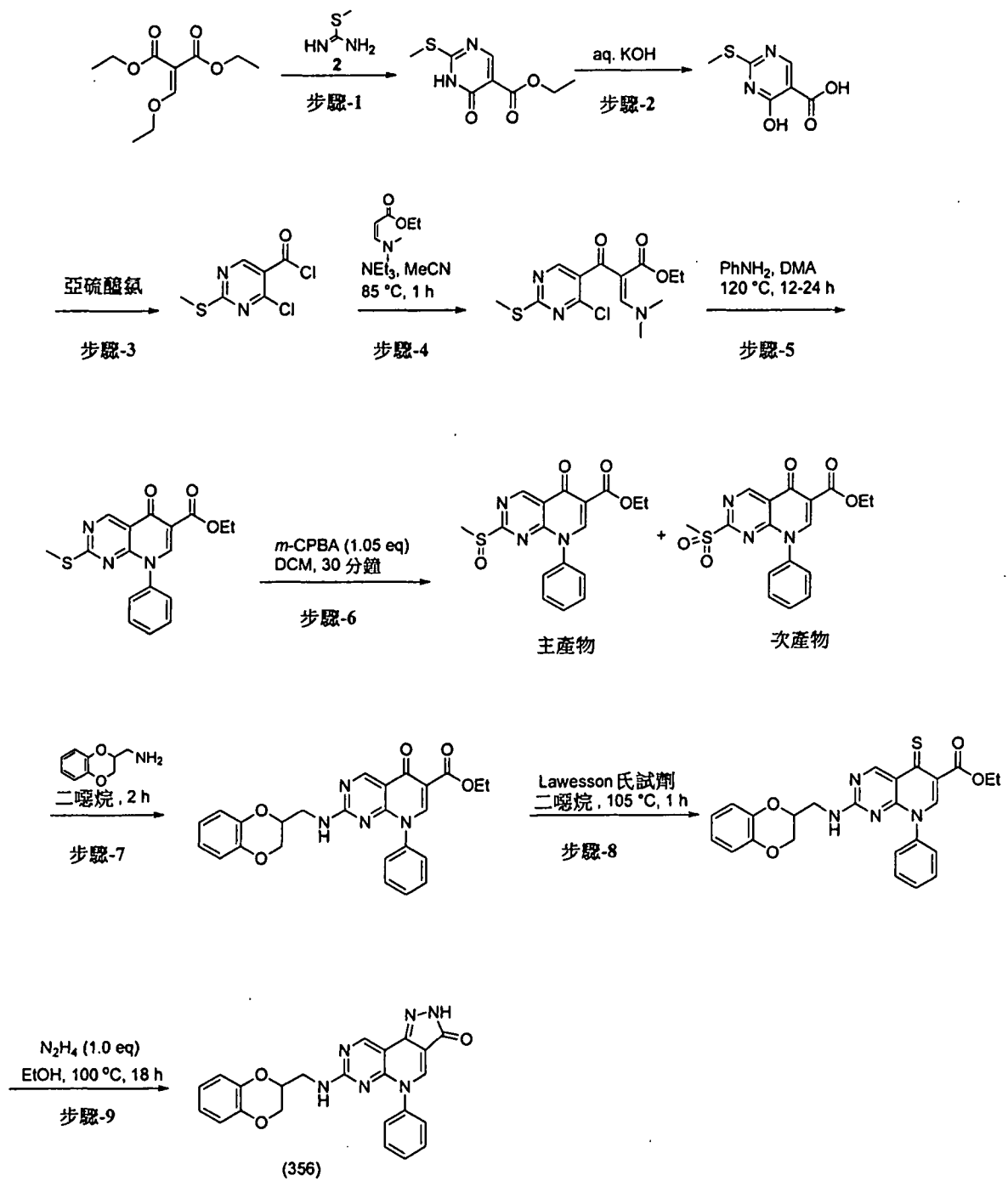
[0201] 本發明之化合物可藉由此領域之技藝人士所習知之多種方法方便地加以製備。本文所描述的每一式之化合物可依據下述之方法且自商業途徑可獲得之起始材料或可利用文獻方法製備之起始材料加以製備。該等方法說明製備本發明之代表性化合物。

[0202] 本發明所使用之所有簡稱可見於文獻 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.或 MERCK INDEX, MERCK & Co., Inc.、或其他化學書籍、或化學品供應商(諸如 Aldrich)之化學品目錄、或依據此技藝之習知使用方式。

【實施方式】

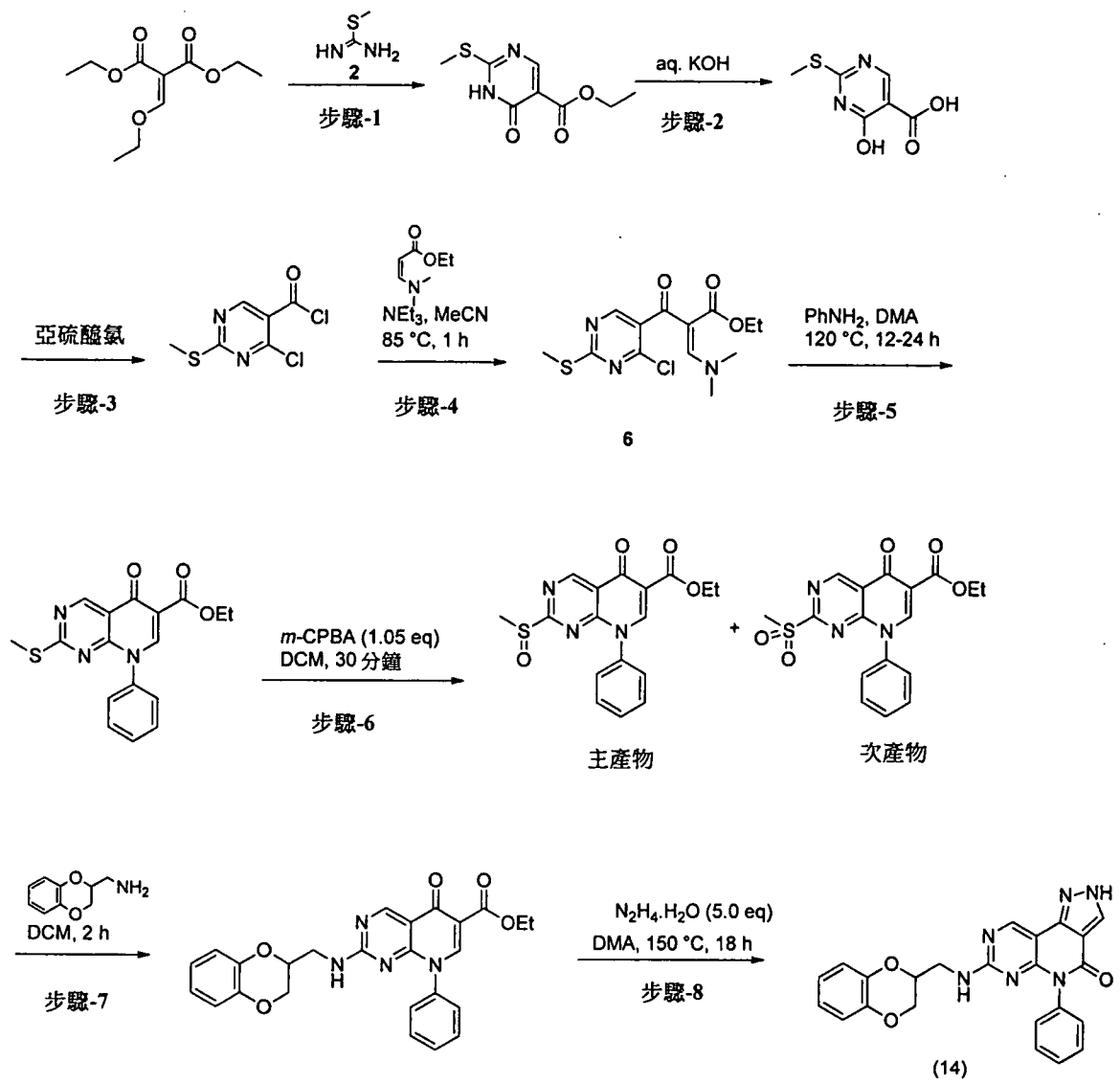
實施例 1

[0203] 合成 7-(((2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-2-基)甲基)胺基)-5-苯基-2H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-3(5H)-酮(化合物 356)



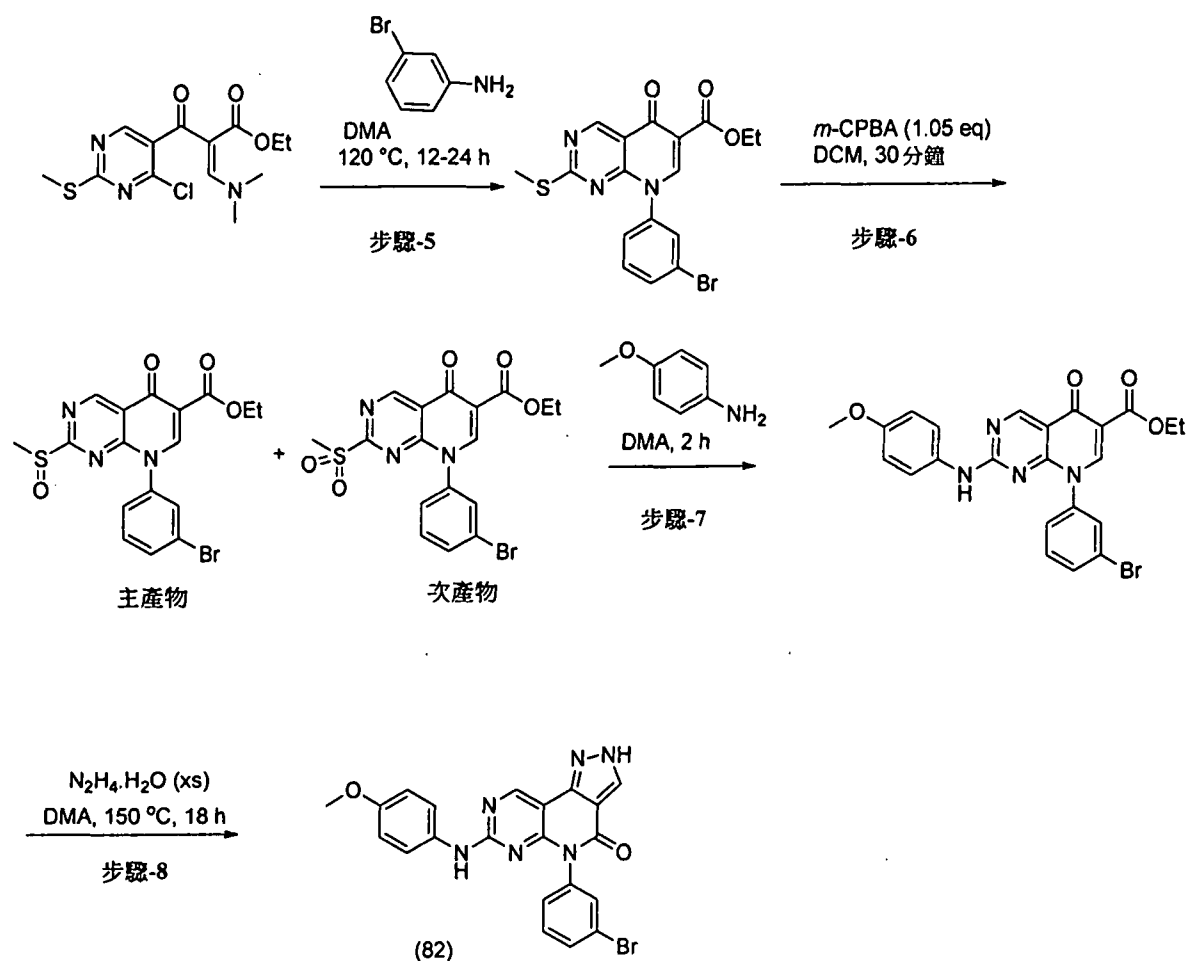
實施例 2

[0204] 合成 7-(((2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-2-基)甲基)胺基)-5-苯基-2H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮(化合物 14)



實施例 3

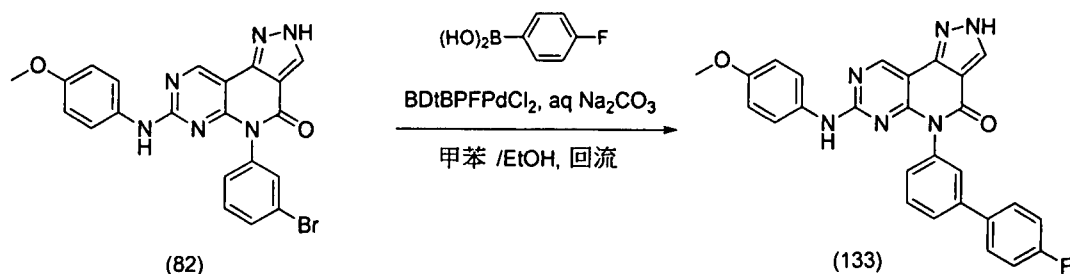
[0205] 合成 5-(3-溴苯基)-7-((4-甲氧基苯基)胺基)-2H-吡唑並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮(化合物 82)



[0206] 自 3-(4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)-3-側氧基丙酸乙酯合成 5-(3-溴苯基)-7-((4-甲氧基苯基)胺基)-2H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮(化合物 82)。使用如實施例 1 所說明之相似化學轉換反應，得到黃色固體之化合物 82 (3.95 g, 62%)。m.p. > 300°C；¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ 9.75 (s, 1H, NH), 8.97 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.70 (m, 1H), 7.57 (dd, J₁ = J₂ = 8.0 Hz), 7.41-7.38 (m, 6H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)。LCMS：(m/z) 553 (M+1)。

實施例 4

[0207] 合成 5-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-7-((4-甲氧基苯基)胺基)-2H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮(化合物 133)



[0208] 製備脫氣溶劑(甲苯、EtOH 及飽和 Na_2CO_3)。氮氣氣泡冒出達至少 30 分鐘以使溶液飽和。對於庫反應，溶劑於 1 至 2 小時內使用。

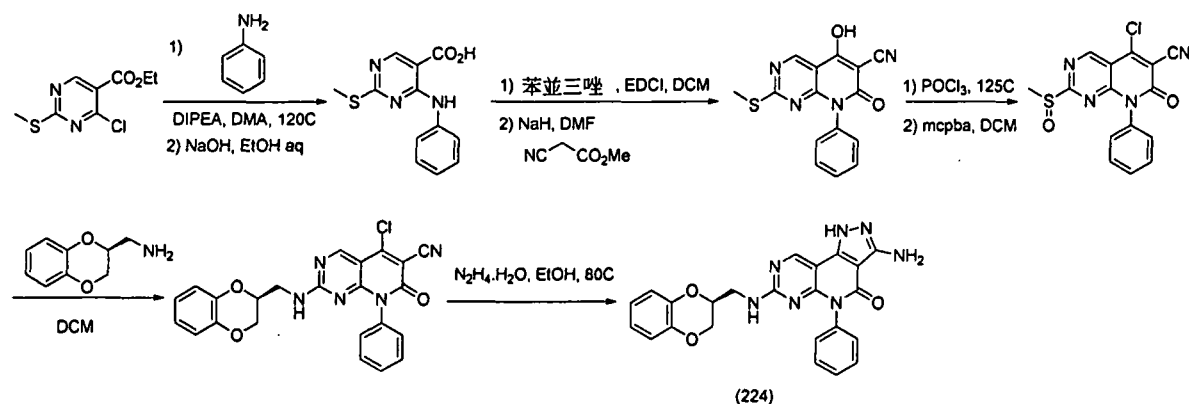
[0209] 於甲苯/EtOH (1/1)中製備硼酸溶液(0.1 M)。將硼酸溶液(100 微莫耳, 1000 μl)加入至多個小管。於甲苯/EtOH (1/1)中製備 5-(3-溴苯基)-7-((4-甲氧基苯基)胺基)-5H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-3-醇(化合物 16)之懸浮液(0.1 M)。對每一小管加入中間產物 56 (500 μl , 50 微莫耳)之懸浮液。對每一小管加入飽和 Na_2CO_3 (500 μl)。對每一小管一次加入催化用量之 BDtBFPdCl_2 ，隨後藉由吸量管使用氮氣進行清洗並立即對該等小管加蓋。令反應物於 100°C 下經搖晃達至少 16 小時。對每一小管加入 EtOAc (2 ml)。對每一小管加入水(0.5 ml)。振盪該等小管並移除水層。對每一小管加入額外之水(1500 μl)，振盪該等小管並移除水層。再次重複水清除順序。除去溶劑至乾燥狀態。令殘餘物溶解於 DMSO (1 ml) (可

能需要加熱以進行溶解或加入 1 滴 TFA)並藉由逆相 HPLC 進行純化。獲得 5-(4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-7-((4-甲氧基苯基)胺基)-2H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮(化合物 133) (11.2 微莫耳, 22%)。LC-質量: m/e 479 (M+1)。

[0210] 使用實施例 4 之方法並藉由適當之硼酸進行替代, 合成化合物 83 至 136。

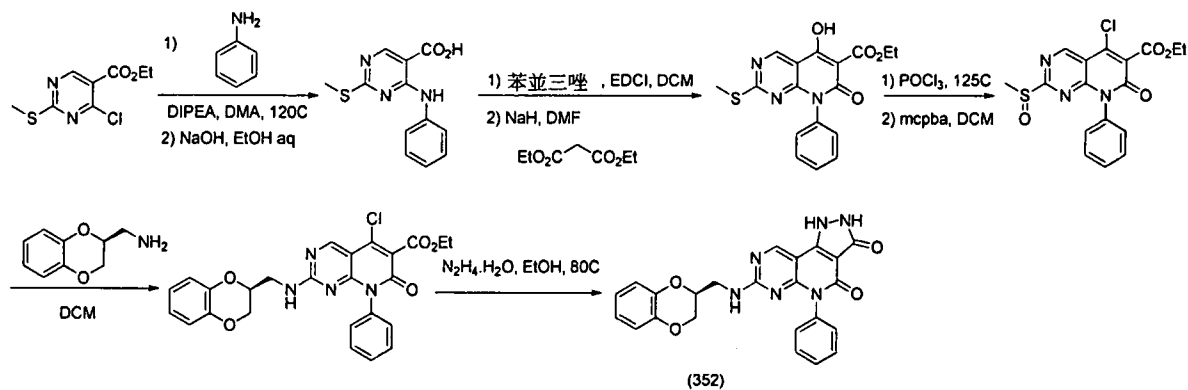
實施例 5

[0211] 合成(S)-3-胺基-7-(((2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-2-基)甲基)胺基)-5-苯基-1H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4(5H)-酮(化合物 224)



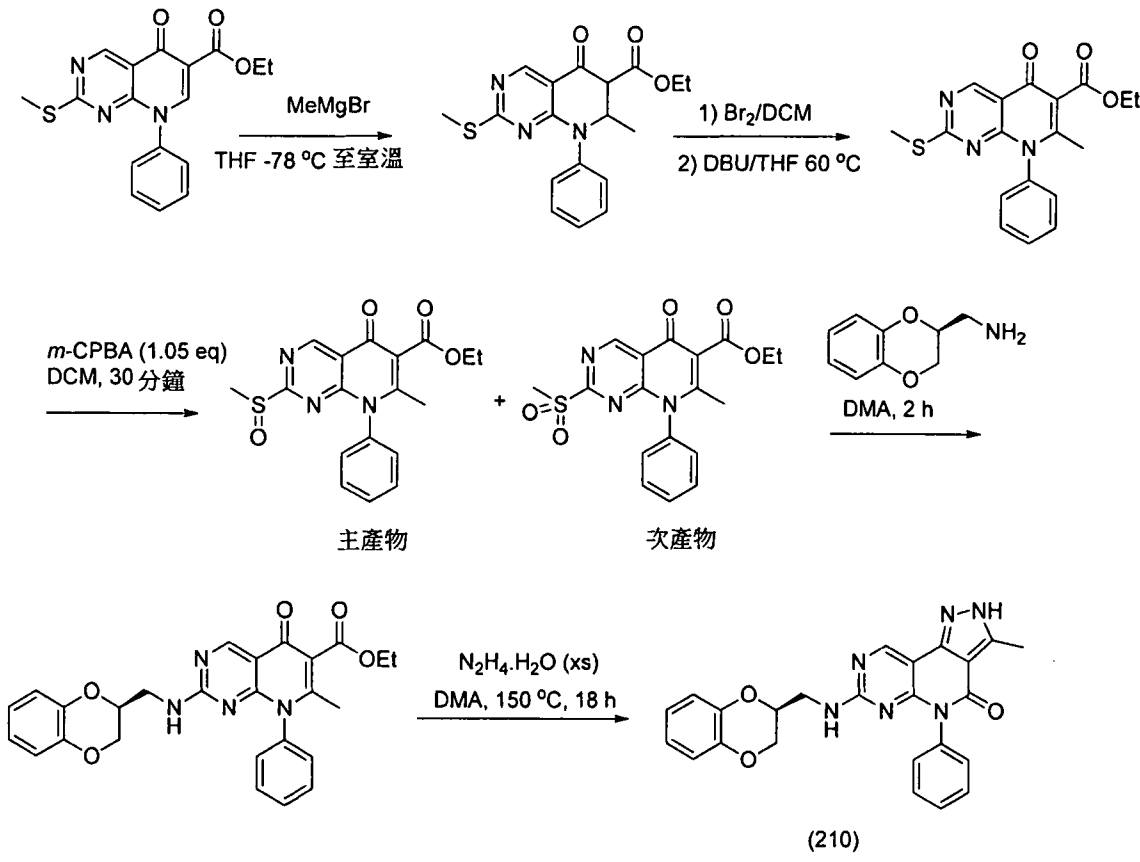
實施例 6

[0212] 合成(S)-7-(((2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烷-2-基)甲基)胺基)-5-苯基-1H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-3,4(2H,5H)-二酮(化合物 352)



實施例 7

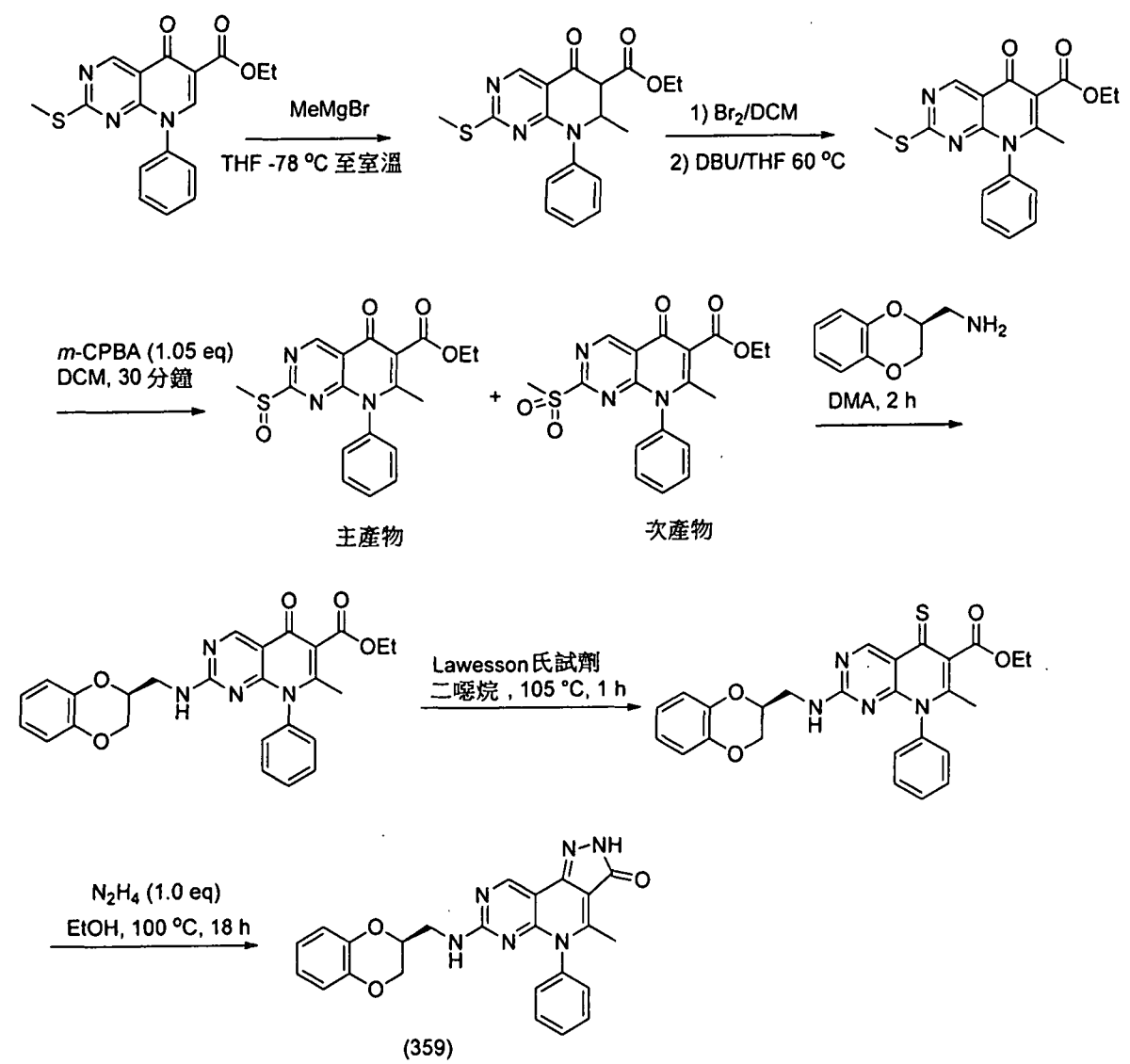
合成 7-{{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-3-甲基-5-苯基-2,5-二氫-4H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶並[2,3-d]嘧啶-4-酮(化合物 210)



實施例 8

合成 7-{{[(2S)-2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烷-2-基甲基]胺基}-4-甲基-5-苯基-2,5-二氫-3H-吡啶並[3',4':4,5]吡啶

啖並[2,3-d]嘓啖-3-酮(化合物 359)



3. 治療方法

[0213] 本發明提供用於治療需要治療之個體的細胞增生性疾病之方法，該方法藉由投予需要該治療之個體治療有效量之本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。該細胞增生性疾病可為癌或癌前性狀況。本發明另提供本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物於製備供治療細胞增生性疾病之藥物之用途。

[0214] 本發明亦提供用於需要防備之個體防備細胞增生性疾病之方法，該方法藉由投予需要該防備之個體治療有效量之本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。該細胞增生性疾病可為癌或癌前性狀況。本發明亦提供本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物於製備供預防細胞增生性疾病之藥物之用途。

[0215] 本文所使用之「需要治療/預防之個體」係具有細胞增生性疾病之個體，或相較於一般大眾具有增加之發生細胞增生性疾病的風險之個體。需要治療/預防之個體可具有癌前性狀況。較佳地，需要治療/預防之個體具有癌。「個體」包括哺乳動物。該哺乳動物可為例如任何哺乳動物，例如人、靈長動物、鳥、小鼠、大鼠、雞、狗、貓、牛、馬、山羊、駱駝、綿羊或豬。較佳地，該哺乳動物係人。

[0216] 本文所使用之「細胞增生性疾病」係指其中未經調節或異常生長或二者之細胞可導致非所欲之狀況或疾病發生之狀況，該狀況可能是癌性或不是癌性。本發明之示範性細胞增生性疾病包含多種其中細胞分裂係經失調之狀況。示範性細胞增生性疾病包括但不限於腫瘤、良性腫瘤、惡性腫瘤、癌前狀況、原位腫瘤、有包膜之腫瘤、轉移性腫瘤、液體腫瘤、固體腫瘤、免疫性腫瘤、血液性腫瘤、癌(cancers)、癌(carcinomas)、白血病、淋巴瘤、肉

瘤及快速分裂之細胞。本文所使用之術語「快速分裂之細胞」係定義為任何以超過或高於在該相同組織內之鄰近或鄰接細胞中所預期或觀察到之速率分裂之細胞。細胞增生性疾病包括前癌(precancer)或癌前性狀況。細胞增生性疾病包括癌。本文提供之方法係較佳地用於治療或緩和癌之症狀。術語「癌」包括實質腫瘤以及血液性腫瘤及/或惡性腫瘤。「前癌細胞」或「癌前細胞」係表現前癌或癌前狀況之細胞增生性疾病之細胞。「癌細胞」或「癌性細胞」係表現癌之細胞增生性疾病之細胞。任何可再現性之測量方法可被用於識別癌細胞或癌前細胞。癌細胞或癌前細胞可藉由組織樣本(例如活體檢查樣本)之組織學分類或分級加以識別。癌細胞或癌前細胞可經由使用適當之分子標誌加以識別。

[0217] 示範性非癌狀況或疾病包括但不限於類風濕性關節炎、發炎、自體免疫性疾病、淋巴增生性狀況、肢端肥大症、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風、其他關節狀況、敗血症、敗血性休克、內毒素休克、革蘭氏陰性敗血症、中毒休克症候群、氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、慢性肺炎、發炎性腸病、克隆氏病、牛皮癬、濕疹、潰瘍性結腸炎、胰纖維化、肝纖維化、急性及慢性腎病、刺激性腸症候群、發燒、再狹窄、腦性瘡疾、中風及缺血性損害、神經外傷、阿茲海默症、亨丁頓氏病、巴金森氏症、急性及慢性疼痛、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、惡病質、

瘡疾、癩瘋、利什曼病、萊姆病、萊特氏症候群、急性滑膜炎、肌肉退化、滑液囊炎、肌腱炎、腱鞘炎、椎間盤突出、破裂或脫垂症候群、骨硬化病、血栓症、再狹窄、矽肺病、肺肉瘤病、骨再吸收病諸如骨質疏鬆症、移植物抗宿主反應、多發性硬化症、狼瘡、纖維肌痛、AIDS 及其他病毒性疾病(諸如帶狀皰疹、第 I 或第 II 型單純皰疹、流感病毒及巨細胞病毒)及糖尿病。

[0218] 示範性癌包括但不限於腎上腺皮質癌、AIDS 相關性癌、AIDS 相關性淋巴瘤、肛門癌、肛直腸癌、肛管癌、闌尾癌、兒童小腦星形細胞瘤、兒童大腦星形細胞瘤、基底細胞癌、皮膚癌(非黑色素瘤)、膽癌、肝外膽管癌、肝內膽管癌、膀胱癌、尿道膀胱癌、骨關節癌、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、腦癌、腦腫瘤、腦幹神經膠瘤、小腦星形細胞瘤、大腦星形細胞瘤/惡性神經膠瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、幕上原始神經外胚層腫瘤、視神經膠質瘤、下視丘膠質瘤、乳癌、支氣管腺瘤/類癌、癌樣瘤、胃腸道癌、神經系統癌、神經系統淋巴瘤、中樞神經系統癌、中樞神經系統淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生性疾病、結腸癌、結直腸癌、皮膚 T 細胞淋巴瘤、淋巴樣腫瘤、蕈狀肉芽腫、西澤里症候群、子宮內膜癌、食道癌、顱外生殖細胞腫瘤、腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、眼內黑色素瘤、視網膜胚細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌腫瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、生

殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、妊娠滋養細胞腫瘤、神經膠質瘤、頭頸癌、肝細胞(肝)癌、霍奇金氏淋巴瘤、咽下癌、眼內黑色素瘤、眼癌、胰島細胞腫瘤(內分泌腺臟)、卡波濟氏肉瘤、腎癌、腎臟癌、腎癌、喉癌、急性淋巴胚細胞白血病、急性骨髓樣白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病、毛樣細胞白血病、唇癌、口腔癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、AIDS 相關性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、沃爾丹斯特倫巨球蛋白血症、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、眼內(眼)黑色素瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌、口癌、舌癌、多發性內分泌腺瘤症候群、蕈狀肉芽腫、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性疾病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓樣白血病、多發性骨髓瘤、慢性骨髓增生性疾病、鼻咽癌、神經胚細胞瘤、口癌、口腔癌、口咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低惡性腫瘤、胰癌、島細胞胰癌、副鼻竇癌、鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、成松果體細胞瘤、幕上原始神經外胚層腫瘤、腦垂體腫瘤、漿細胞腫瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺胚細胞瘤、前列腺癌、直腸癌、腎盂及輸尿管移行細胞癌、視網膜胚細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、尤因家族肉瘤腫瘤、卡波濟氏肉瘤、軟組織肉瘤、子宮癌、子宮肉瘤、皮膚癌(非黑色素瘤)、皮膚癌(黑色素瘤)、梅克爾細胞皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、幕上原始神經外胚

層腫瘤、睪丸癌、喉癌、胸腺瘤、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管及其他泌尿器官之移行細胞癌、妊娠滋養細胞腫瘤、尿道癌、子宮內膜性子宮癌、子宮肉瘤、子宮體癌、陰道癌、陰門癌及威爾姆斯腫瘤。

[0219] 「血液系統之細胞增生性疾病」係涉及血液系統之細胞的細胞增生性疾病。血液系統之細胞增生性疾病可包括淋巴瘤、白血病、骨髓性腫瘤、肥胖細胞腫瘤、骨髓發育不良、良性單株球蛋白症、淋巴瘤樣肉芽腫病、淋巴瘤樣丘疹病、真性紅血球增多症、慢性骨髓細胞白血病、原因不明骨髓樣化生及原發性血小板增多症。「血液系統之細胞增生性疾病」可包括血液系統之細胞的增生、發育不良及化生。較佳地，本發明之組成物可被用於治療選自本發明之血液癌之癌或本發明之血液細胞增生性疾病。本發明之血液癌可包括多發性骨髓瘤、淋巴瘤(包括霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、兒童淋巴瘤及淋巴細胞與皮膚來源之淋巴瘤)、白血病(包括兒童白血病、毛樣細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、急性骨髓細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓細胞白血病、慢性骨髓性白血病及肥胖細胞白血病)、骨髓性腫瘤及肥胖細胞腫瘤。

[0220] 「肺之細胞增生性疾病」係涉及肺之細胞的細胞增生性疾病。肺之細胞增生性疾病可包括所有形式之影響肺細胞之細胞增生性疾病。肺之細胞增生性疾病可包括肺癌、肺之前癌或癌前狀況、肺之良性生長或良性病

灶、肺之惡性生長或惡性病灶及體內除肺以外之組織及器官中之轉移性病灶。較佳地，本發明之組成物可被用於治療肺癌或肺之細胞增生性疾病。肺癌可包括所有形式之肺的癌。肺癌可包括惡性肺腫瘤、原位癌、典型類癌腫瘤及非典型類癌腫瘤。肺癌可包括小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、腺鱗狀細胞癌及間皮瘤。肺癌可包括「斑痕癌」、支氣管肺泡癌、巨大細胞癌、紡錘狀細胞癌及大細胞神經內分泌癌。肺癌可包括具有組織學及超微結構異質性(例如混合細胞類型)之肺腫瘤。

[0221] 肺之細胞增生性疾病可包括所有形式之影響肺細胞之細胞增生性疾病。肺之細胞增生性疾病可包括肺癌、肺之癌前狀況。肺之細胞增生性疾病可包括肺之增生、化生及發育不良。肺之細胞增生性疾病可包括石棉誘發性增生、鱗狀上皮化生及良性反應性間皮細胞化生。肺之細胞增生性疾病可包括以複層鱗狀上皮取代柱狀上皮及黏膜發育不良。暴露於吸入性有害環境劑諸如香菸及石棉之個體可能具有發生肺之細胞增生性疾病之較高風險。可能使個體易於發生肺之細胞增生性疾病的先前肺病可包括慢性間質性肺病、壞死性肺病、硬皮病、類風濕性疾病、類肉瘤病、間質性肺炎、結核病、重複肺炎、自發性肺纖維化、肉芽腫、石棉沉著病、纖維性肺泡炎及霍奇金氏病。

[0222] 「結腸之細胞增生性疾病」係涉及結腸之細

胞的細胞增生性疾病。較佳地，該結腸之細胞增生性疾病係結腸癌。較佳地，本發明之組成物可被用於治療結腸癌或結腸之細胞增生性疾病。結腸癌可包括所有形式之結腸的癌。結腸癌可包括散發性及遺傳性結腸癌。結腸癌可包括惡性結腸腫瘤、原位癌、典型類癌腫瘤及非典型類癌腫瘤。結腸癌可包括腺癌、鱗狀細胞癌及腺鱗狀細胞癌。結腸癌可與選自遺傳性非息肉結直腸癌、家族性腺瘤息肉病、加特納綜合徵、普-杰二氏綜合徵、特柯特氏綜合徵或幼年性息肉症之遺傳性綜合徵有關。結腸癌可由選自遺傳性非息肉結直腸癌、家族性腺瘤息肉病、加特納綜合徵、普-杰二氏綜合徵、特柯特氏綜合徵或幼年性息肉症之遺傳性綜合徵造成。

[0223] 結腸之細胞增生性疾病可包括所有形式之影響結腸細胞之細胞增生性疾病。結腸之細胞增生性疾病可包括結腸癌、結腸之癌前狀況、結腸之腺瘤息肉及結腸之異時病灶。結腸之細胞增生性疾病可包括腺瘤。結腸之細胞增生性疾病可具有結腸之增生、化生及發育不良之特徵。可能使個體易於發生結腸之細胞增生性疾病的先前結腸疾病可包括先前結腸癌。可能使個體易於發生結腸之細胞增生性疾病的目前疾病可包括克隆氏病及潰瘍性結腸炎。結腸之細胞增生性疾病可與選自 p53、ras、FAP 或 DCC 之基因的突變有關。個體可因選自 p53、ras、FAP 或 DCC 之基因的突變存在而具有較高之發生結腸的細胞增生性疾病之風險。

[0224] 「胰臟之細胞增生性疾病」係涉及胰臟之細胞的細胞增生性疾病。胰臟之細胞增生性疾病可包括所有形式之影響胰臟細胞之細胞增生性疾病。胰臟之細胞增生性疾病可包括胰臟癌、胰臟之前癌或癌前狀況、胰臟之增生、胰臟之發育不良、胰臟之良性生長或良性病灶、胰臟之惡性生長或惡性病灶及體內除胰臟以外之組織及器官中之轉移性病灶。胰臟癌包括所有形式之胰臟的癌。胰臟癌可包括管腺癌、腺鱗癌、多形性巨大細胞癌、黏液腺癌、破骨細胞樣巨大細胞癌、黏液性囊腺癌、腺泡細胞癌、未分類之大型細胞癌、小細胞癌、胰母細胞瘤、乳頭狀腫瘤、黏液性囊腺瘤、乳頭囊狀瘤及漿液性囊腺瘤。胰臟癌亦可包括具有組織學及超微結構異質性(例如混合細胞類型)之胰臟腫瘤。

[0225] 「前列腺之細胞增生性疾病」係涉及前列腺之細胞的細胞增生性疾病。前列腺之細胞增生性疾病可包括所有形式之影響前列腺細胞之細胞增生性疾病。前列腺之細胞增生性疾病可包括前列腺癌、前列腺之前癌或癌前狀況、前列腺之良性生長或良性病灶、前列腺之惡性生長或惡性病灶及體內除前列腺以外之組織及器官中之轉移性病灶。前列腺之細胞增生性疾病可包括前列腺之增生、化生及發育不良。

[0226] 「皮膚之細胞增生性疾病」係涉及皮膚之細胞的細胞增生性疾病。皮膚之細胞增生性疾病可包括所有形式之影響皮膚細胞之細胞增生性疾病。皮膚之細胞增生

性疾病可包括皮膚之前癌或癌前狀況、皮膚之良性生長或良性病灶、黑色素瘤、皮膚之惡性黑色素瘤及其他惡性生長或惡性病灶、及體內除皮膚以外之組織及器官中之轉移性病灶。皮膚之細胞增生性疾病可包括皮膚之增生、化生及發育不良。

[0227] 「卵巢之細胞增生性疾病」係涉及卵巢之細胞的細胞增生性疾病。卵巢之細胞增生性疾病可包括所有形式之影響卵巢的細胞之細胞增生性疾病。卵巢之細胞增生性疾病可包括卵巢之前癌或癌前狀況、卵巢之良性生長或良性病灶、卵巢癌、卵巢之惡性生長或惡性病灶、及體內除卵巢以外之組織及器官中之轉移性病灶。卵巢之細胞增生性疾病可包括卵巢的細胞之增生、化生及發育不良。

[0228] 「乳房之細胞增生性疾病」係涉及乳房之細胞的細胞增生性疾病。乳房之細胞增生性疾病可包括所有形式之影響乳房細胞之細胞增生性疾病。乳房之細胞增生性疾病可包括乳癌、乳房之前癌或癌前狀況、乳房之良性生長或良性病灶、乳房之惡性生長或惡性病灶、及體內除乳房以外之組織及器官中之轉移性病灶。乳房之細胞增生性疾病可包括乳房之增生、化生及發育不良。

[0229] 乳房之細胞增生性疾病可為乳房之癌前狀況。本發明之組成物可被用於治療乳房之癌前狀況。乳房之癌前狀況可包括乳房之非典型增生、腺管原位癌(DCIS)、腺管內癌、小葉原位癌(LCIS)、小葉腫瘤、及乳房之零期或零級生長或病灶(例如零期或零級乳癌或原位

癌)。乳房之癌前狀可根據由美國癌症聯合委員會(AJCC)所接受之 TNM 分期標準分期，其中原發性腫瘤(T)已被歸類為 T0 或 Tis 之期；且其中區域性淋巴結(N)已被歸類為 N0 之期；其中遠處轉移(M)已被歸類為 M0 之期。

[0230] 乳房之細胞增生性疾病可為乳癌。較佳地，本發明之組成物可被用於治療乳癌。乳癌包括所有形式之乳房的癌。乳癌可包括原發性上皮細胞乳癌。乳癌可包括其中乳房被其他腫瘤諸如淋巴瘤、肉瘤或黑色素瘤所牽連之癌。乳癌可包括乳房之癌、乳房之腺管癌、乳房之小葉癌、乳房之未經分化之癌、乳房之葉狀囊性肉瘤、乳房之血管肉瘤、及乳房之原發性淋巴瘤。乳癌可包括第 I、II、IIIA、IIIB、IIIC 及 IV 期乳癌。乳房之腺管癌可包括侵入性癌、以腺管內成分為主之侵入性原位癌、發炎性乳癌、及具有選自粉刺性、黏液性(膠狀)、髓狀、淋巴細胞浸潤性髓狀、乳突狀、硬癌或管狀之組織學類型的乳房腺管癌。乳房之小葉癌可包括以原位成分為主之侵入性小葉癌、侵入性小葉癌及浸潤性小葉癌。乳癌可包括佩吉特氏病、具有腺管內癌之佩吉特氏病及具有侵入性腺管癌之佩吉特氏病。乳癌可包括具有組織學及超微結構異質性(例如混合細胞類型)之乳房腫瘤。

[0231] 較佳地，本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物可被用於治療乳癌。將被治療之乳癌可包括家族性乳癌。將被治療之乳癌可包括散發性乳癌。

將被治療之乳癌可發生於男性個體。將被治療之乳癌可發生於女性個體。將被治療之乳癌可發生於絕經前女性個體或絕經後女性個體。將被治療之乳癌可發生於 30 歲或超過 30 歲之個體，或不到 30 歲之個體。將被治療之乳癌已發生於 50 歲或超過 50 歲之個體，或不到 50 歲之個體。將被治療之乳癌可發生於 70 歲或超過 70 歲之個體，或不到 70 歲之個體。

[0232] 將被治療之乳癌可被分類以識別 BRCA1、BRCA2 或 p53 之家族性或自發性突變。將被治療之乳癌可被分類為具有 HER2/neu 基因擴增、過度表現性 HER2/neu、或具有低、中或高量之 HER2/neu 表現。將被治療之乳癌可根據選自雌激素受體 (ER)、助孕素受體 (PR)、人表皮生長因子受體 2、Ki-67、CA15-3、CA27-29 或 c-Met 之標誌進行分類。將被治療之乳癌可被分類為 ER 未知、ER 高量或 ER 缺乏。將被治療之乳癌可被分類為 ER 陰性或 ER 陽性。乳癌之 ER 分類可藉由任何可再現之方法進行。乳癌之 ER 分類可如 Onkologie 27: 175-179 (2004)所述加以實施。將被治療之乳癌可被分類為 PR 未知、PR 高量或 PR 缺乏。將被治療之乳癌可被分類為 PR 陰性或 PR 陽性。將被治療之乳癌可被分類為受體陽性或受體陰性。將被治療之乳癌可被分類為與 CA 15-3 或 CA 27-29 或二者之血液量上升有關。

[0233] 將被治療之乳癌可包括乳房之局部腫瘤。將被治療之乳癌可包括與陰性前哨淋巴結 (SLN) 活體檢查有

關之乳房腫瘤。將被治療之乳癌可包括與陽性前哨淋巴結 (SLN) 活體檢查有關之乳房腫瘤。將被治療之乳癌可包括與一或多個陽性腋窩淋巴結有關之乳房腫瘤，其中該腋窩淋巴結已藉由任何適合方法被分期。將被治療之乳癌可包括已被分期為具有淋巴結陰性狀態(例如淋巴結陰性)或淋巴結陽性狀態(例如淋巴結陽性)之乳房腫瘤。將被治療之乳癌可包括已轉移至身體其他位置之乳房腫瘤。將被治療之乳癌可經分類為已轉移至選自骨、肺、肝或腦之位置。將被治療之乳癌可根據選自轉移性、局部性、區域性、局部區域性、局部晚期、遠處、多中心、雙側、同側、對側、新診斷、復發或不可手術之特徵加以分類。

[0234] 本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物可被用在相較於一般大眾具有較高之乳癌發病風險之個體以治療或預防乳房之細胞增生性疾病，或治療或預防乳癌。相較於一般大眾具有較高之乳癌發病風險之個體係指具有乳癌家族史或個人病史之女性個體。相較於一般大眾具有較高之乳癌發病風險之個體係指具有 BRCA1 或 BRCA2 或二者之種系突變或自發性突變之女性個體。相較於一般大眾具有較高之乳癌發病風險之個體係指具有乳癌家族史及 BRCA1 或 BRCA2 或二者之種系突變或自發性突變之女性個體。相較於一般大眾具有較高之乳癌發病風險之個體係指超過 30 歲、超過 40 歲、超過 50 歲、超過 60 歲、超過 70 歲、超過 80 歲、或超過 90 歲之

女性。相較於一般大眾具有較高之乳癌發病風險之個體係指具有乳房之非典型增生、原位腺管癌(DCIS)、腺管內癌、原位小葉癌(LCIS)、小葉增生、或乳房之零期生長或病灶(例如零期或零級乳癌或原位癌)之個體。

[0235] 將被治療之乳癌可根據施-伯-李氏(Scarff-Bloom-Richardson)系統進行組織學分級，其中乳房腫瘤被分級為 1、2 或 3 分之有絲分裂；1、2 或 3 分之核多形性；1、2 或 3 分之腺管形成；及介於 3 至 9 分之施-伯-李氏總分。將被治療之乳癌可根據乳癌治療國際共識小組之腫瘤分級被分級為第 1 級、第 1 至 2 級、第 2 級、第 2 至 3 級或第 3 級。

[0236] 將被治療之癌可根據美國癌症聯合委員會(AJCC)之 TNM 分期系統分期，其中該腫瘤(T)被分成 TX、T1、T1mic、T1a、T1b、T1c、T2、T3、T4、T4a、T4b、T4c 或 T4d 之期；其中該區域性淋巴結(N)被分成 NX、N0、N1、N2、N2a、N2b、N3、N3a、N3b 或 N3c 之期；及其中遠處轉移(M)被分成 MX、M0 或 M1 之期。將被治療之癌可根據美國癌症聯合委員會(AJCC)之分期分成第 I 期、第 IIA 期、第 IIB 期、第 IIIA 期、第 IIIB 期、第 IIIC 期或第 IV 期。將被治療之癌可根據 AJCC 之分期分成第 GX 級(例如無法被檢測之級)、第 1 級、第 2 級、第 3 級或第 4 級。將被治療之癌可根據 AJCC 病理分期(pN)被分成 pNX、pN0、PN0(I-)、PN0(I+)、PN0(mol-)、PN0(mol+)、PN1、PN1(mi)、PN1a、PN1b、PN1c、pN2、

pN2a、pN2b、pN3、pN3a、pN3b 或 pN3c。

[0237] 將被治療之癌可包括經測定之直徑小於或等於大約 2 公分之腫瘤。將被治療之癌可包括經測定之直徑自約 2 公分至約 5 公分之腫瘤。將被治療之癌可包括經測定之直徑大於或等於大約 3 公分之腫瘤。將被治療之癌可包括經測定之直徑大於 5 公分之腫瘤。將被治療之癌可藉由顯微外觀分類為分化良好、中度分化、分化不良或未分化。將被治療之癌可就有絲分裂數量(例如細胞分裂數量)或核多形性(例如細胞中之變化)方面之顯微外觀加以分類。將被治療之癌可藉由與壞死區域(例如死亡或退化細胞之區域)有關之顯微外觀加以分類。將被治療之癌可分類為具有異常之核型、具有異常數目之染色體或具有一或多個外觀異常之染色體。將被治療之癌可被分類為非整倍體、三倍體、四倍體或具有經改變之倍數性。將被治療之癌可被分類為具有染色體轉位，或整個染色體之刪除或複製，或部份染色體之刪除、複製或放大之區域。

[0238] 將被治療之癌可藉由 DNA 細胞計數、流式細胞分析或細胞圖像分析評估。將被治療之癌可被分類為具有 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 之細胞處於細胞分裂之合成期(例如細胞分裂之 S 期)。將被治療之癌可被分類為具有低 S 期細胞比率或高 S 期細胞比率。

[0239] 本文所使用之「正常細胞」係指無法被分類為「細胞增生性疾病」之一部分的細胞。正常細胞缺乏未

經調節之生長或異常之生長或二者，該等狀況可導致非所欲之狀況或疾病之發生。較佳地，正常細胞具有正常功能性細胞週期檢查點控制機轉。

[0240] 本文所使用之「與細胞接觸」係指一種狀況，其中化合物或其他物質之組成物係與細胞直接接觸，或足夠近到可誘發細胞中所欲之生物效應。

[0241] 本文所使用之「候選化合物」係指已經 1 或多種活體外或活體內生物性檢測測試或將被測試的本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，藉以測定該化合物是否於研究人員或臨床醫師所尋找之細胞、組織、系統、動物體或人體中可誘發所欲之生物或醫藥反應。候選化合物係本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。該生物或醫藥反應可為對癌症之處置。該生物或醫藥反應可為對細胞增生性疾病之處置或預防。活體外或活體內生物性檢測可包括但不限於酶催化活性檢測、電泳移動性位移檢測、受體基因檢測、活體外細胞存活性檢測及本文所描述之檢測。

[0242] 本文所使用之「單一治療」係指對需要治療之個體投予單一活性或治療性化合物。較佳地，單一治療將涉及投予治療有效量之活性化合物。例如，對需要治療癌之個體投予本發明之化合物中之一者或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型

物、類似物或衍生物的單一癌治療。單一治療和組合治療形成對比，在組合治療中多種活性化合物之組合係經投予，較佳地該組合中之各成分以治療有效量存在。在一實施態樣中，本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物的單一治療相較於組合治療更能有效地誘發所欲之生物效應。

[0243] 本文所使用之「治療或處置」描述對病患之處理及照顧以達到打擊疾病、狀況或病狀之目的，其包括投予本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，藉以緩和疾病、狀況或病狀之症狀或併發症，或消除該疾病、狀況或病狀。

[0244] 本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物亦可用於預防疾病、狀況或病狀。本文所使用之「預防」描述減少或消除該疾病、狀況或病狀之症狀或併發症之開始。

[0245] 本文所使用之術語「緩和」係用於描述一種過程，藉由該過程可使疾病之徵候或症狀之嚴重性降低。重要的是，徵候或症狀可被緩和但不被消除。在較佳之實施態樣中，投予本發明之醫藥組成物導致徵候或症狀之消除，然而該消除並非必要。有效劑量被預期可降低徵候或症狀之嚴重性。例如，可發生於多重部位之疾病(諸如癌)

若在該多重部位中之至少一處的嚴重性降低，則該癌之徵候或症狀緩和。

[0246] 本文所使用之術語「嚴重性」係意圖描述癌從癌前或良性狀態轉化成惡性狀態之潛力。選擇性地或另外地，嚴重性係意圖用來根據例如 TNM 系統(國際抗癌聯盟(UICC)及美國癌症聯合委員會(AJCC)認可)或其他公認方法描述癌分期。癌分期係指癌的範圍或嚴重性，根據諸如原發性腫瘤之位置、腫瘤大小、腫瘤數量及淋巴結牽連(癌擴散至淋巴結)之因素。選擇性地或另外地，嚴重性係用來藉由公認方法描述腫瘤分級(見美國國家癌症研究所)。腫瘤分級係一種用來區別癌細胞在顯微鏡下之異常外觀程度及腫瘤生長及擴散之快速程度之系統。決定腫瘤分級時考慮許多因子，包括細胞之結構及生長模式。用來決定腫瘤分級之特定因子隨各種類型之癌而異。嚴重性亦描述組織學分級(又稱為分化)，其係指腫瘤細胞與該相同組織類型之正常細胞的相似程度(見美國國家癌症研究所)。另外，嚴重性描述核分級，其係指腫瘤細胞之核的大小和形狀及分裂中之腫瘤細胞的百分比(見美國國家癌症研究所)。

[0247] 在本發明之另一態樣中，嚴重性描述腫瘤分泌生長因子、降解胞外基質、變成血管化、失去與鄰接組織之黏附或轉移之程度。另外，嚴重性描述原發性腫瘤轉移至多少位置(數目)。最後，嚴重性包括各種類型及位置之腫瘤治療的困難性。例如，無法手術之腫瘤、該些能進

入多重身體系統之癌(血液學及免疫學腫瘤)及該些對於慣用治療最具抗性者被認為是最嚴重的。在這些情況中，延長個體之生命期及/或減少疼痛、降低癌細胞之比例或限制癌細胞於一系統及改善癌分期/腫瘤分級/組織學分級/核分級被認為是緩和癌之徵候或症狀。

[0248] 本文所使用之術語「症狀」係經定義為疾病、疾患、傷害或身體有不適之處之跡象。症狀係由經歷該症狀之個體所感覺或注意到，但可能不會輕易地被他人注意到。他人係指非健康照護專業人士。

[0249] 本文所使用之術語「徵候」亦經定義為身體有不適之處之跡象。但徵候係經定義為可由醫生、護士或其他健康照護專業人士所見之事物。

[0250] 癌係一群疾病，它們可能造成幾乎任何徵候或症狀。該等徵候及症狀將依該癌之位置、該癌之大小、及其影響鄰近器官或結構之程度而定。若癌擴散(轉移)，則症狀可能出現在身體之不同部分。

[0251] 當癌生長時，其開始推擠鄰近器官、血管及神經。此壓力產生癌之一些徵候及症狀。若該癌位於重要區域諸如腦之特定部位，即使最小的腫瘤都會造成早期症狀。

[0252] 但有時癌始於不會造成任何症狀之位置直到該癌生長到相當大。例如，胰癌通常不會長到能從體外感覺之大小。有些胰癌不會造成症狀，除非它們開始沿著鄰近神經生長(此造成背痛)。有些沿著膽管生長，造成膽汁

流動受阻及導致皮膚發黃稱為黃疸。等到胰癌造成這些徵候或症狀，它們通常已經到達末期。

[0253] 癌亦可造成諸如發燒、疲倦或體重減輕之症狀。此可能是因為癌細胞用盡身體大部分之能量供應或釋放改變身體代謝之物質。或該癌可能造成免疫系統以產生這些症狀之方式反應。

[0254] 有時，癌細胞釋放物質至血流中，其造成通常不會想到是由癌所造成之症狀。例如，有些胰癌可釋放在腿部靜脈造成血塊發生之物質。有些肺癌製造荷爾蒙樣物質，該些物質影響血鈣量、影響神經及肌肉及造成虛弱及暈眩。

[0255] 癌呈現當各種癌細胞之亞型存在時會發生之多種一般性徵候或症狀。大部分癌病人在疾病的某個階段會減輕體重。無法解釋(非刻意)之體重減輕 10 磅或更多可能是癌之第一徵候，特別是胰癌、胃癌、食道癌或肺癌。

[0256] 發燒係非常常見於癌，但通常較常出現於末期疾病。幾乎所有癌病人將在某個時間點出現發燒，尤其是若該癌或彼之治療影響免疫系統而使身體難以抵抗感染。較不常見的，發燒可能是癌之早期徵候，諸如白血病或淋巴瘤。

[0257] 疲倦可能是當癌惡化時出現之重要症狀。不過此症狀可能在癌諸如白血病之早期出現，或者若該癌造成血液之持續流失，例如在某些結腸癌或胃癌之病例中。

[0258] 疼痛可能是一些癌諸如骨癌或睪丸癌之早期症狀。不過，疼痛是末期疾病之最常見症狀。

[0259] 除了皮膚之癌(見下一段)，某些體內之癌可造成會被看見之皮膚徵候。這些變化包括皮膚看起來變暗(色素沉澱)、變黃(黃疸)或變紅(紅斑)、發癢、或毛髮過度生長。

[0260] 選擇性地或另外，癌之亞型呈現特定之徵候或症狀。排便習慣或排尿功能改變可能暗示癌。長期便秘、下痢或糞便大小改變可能是結腸癌之徵候。排尿時疼痛、血尿或排尿功能改變(諸如排尿次數增加或減少)可能與膀胱癌或前列腺癌有關。

[0261] 皮膚狀況改變或出現新的皮膚狀況可能暗示癌。皮膚癌可能出血或看起來像不會癒合之瘡。維持長時間之口部瘡傷可能是口癌，特別是抽菸、嚼菸葉或經常飲酒之病人。在陰莖或陰道之瘡可能是感染或早期癌之徵候。

[0262] 不尋常之出血或分泌物可能暗示癌。不尋常之出血可發生於早期或末期之癌。在痰中有血可能是肺癌之徵候。糞便中有血(或暗色或黑色之糞便)可能是結腸癌或直腸癌之徵候。子宮頸或子宮內膜(子宮內襯)之癌可造成陰道出血。尿中之血液可為膀胱癌或腎臟癌之徵候。自乳頭流出血液分泌物可為乳癌之徵候。

[0263] 乳房或身體其他部位增厚或結塊可能暗示癌之存在。許多癌可經由皮膚摸到，大部分在乳房、睪丸、

淋巴結(腺體)、及身體之軟組織。結塊或增厚可能是癌之早期或晚期徵候。任何結塊或增厚可能暗示癌，特別是如果是新形成或大小變大。

[0264] 消化不良或吞嚥困難可能暗示癌。雖然這些症狀通常具有其他原因，但是消化不良或吞嚥困難可能是食道癌、胃癌或咽(喉)癌之徵候。

[0265] 疣或痣之近期變化可能暗示癌。任何顏色、大小或形狀改變之疣、痣或雀斑，或喪失彼之確切邊緣暗示癌之可能發展。例如，該皮膚病灶可能是黑色素瘤。

[0266] 長期咳嗽或聲音嘶啞可能暗示癌。不會消失之咳嗽可能是肺癌之徵候。聲音嘶啞可為喉頭(聲帶)癌或甲狀腺癌之徵候。

[0267] 雖然以上列舉之徵候及症狀是在癌中較常見者，但有許多其他徵候及症狀係較不常見而未列於此。然而，所有公認之癌的徵候及症狀係經考慮並包含於本發明中。

[0268] 治療癌可導致腫瘤大小之減少。腫瘤大小之減少亦被稱為「腫瘤消退」。較佳地，治療後腫瘤大小相較於治療前係減少 5%或 5%以上；更佳地，腫瘤大小係減少 10%或 10%以上；更佳地減少 20%或 20%以上；更佳地減少 30%或 30%以上；更佳地減少 40%或 40%以上；甚至更佳地減少 50%或 50%以上；及最佳地減少 75%以上或更多。腫瘤大小可藉由任何可再現之測量方法測量。腫瘤之大小可被測量為該腫瘤之直徑。

[0269] 治療癌可導致腫瘤體積之減少。較佳地，治療後腫瘤體積相較於治療前係減少 5%或 5%以上；更佳地，腫瘤體積係減少 10%或 10%以上；更佳地減少 20%或 20%以上；更佳地減少 30%或 30%以上；更佳地減少 40%或 40%以上；甚至更佳地減少 50%或 50%以上；及最佳地減少 75%以上或更多。腫瘤體積可藉由任何可再現之測量方法測量。

[0270] 治療癌導致腫瘤數量之減少。較佳地，治療後腫瘤數量相較於治療前係減少 5%或 5%以上；更佳地，腫瘤數量減少 10%或 10%以上；更佳地減少 20%或 20%以上；更佳地減少 30%或 30%以上；更佳地減少 40%或 40%以上；甚至更佳地減少 50%或 50%以上；及最佳地減少 75%以上。腫瘤數量可藉由任何可再現之測量方法測量。腫瘤數量可藉由計算肉眼可見或特定倍數下可見之腫瘤加以測量。較佳地，該特定倍數係 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍或 50 倍。

[0271] 治療癌可導致在原發性腫瘤部位遠處之其他組織或器官中轉移病灶數量減少。較佳地，治療後該轉移病灶之數量相較於治療前係減少 5%或 5%以上；更佳地，該轉移病灶之數量係減少 10%或 10%以上；更佳地減少 20%或 20%以上；更佳地減少 30%或 30%以上；更佳地減少 40%或 40%以上；甚至更佳地減少 50%或 50%以上；及最佳地減少 75%以上。該轉移病灶之數量可藉由任何可再現之測量方法測量。該轉移病灶之數量可藉由計算肉眼可

見或特定倍數下可見之轉移病灶加以測量。較佳地，該特定倍數係 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍或 50 倍。

[0272] 治療癌可導致接受治療之個體的族群之平均存活時間相較於僅接受載劑之族群增加。較佳地，該平均存活時間係增加超過 30 天；更佳地超過 60 天；更佳地超過 90 天；及最佳地超過 120 天。族群之平均存活時間之增加可藉由任何可再現之方法測量。族群之平均存活時間之增加可藉由例如計算從開始活性化合物之治療後，該族群之平均存活時間加以測量。族群之平均存活時間之增加亦可藉由例如計算在完成活性化合物之第一輪治療後，該族群之平均存活時間加以測量。

[0273] 治療癌可導致接受治療之個體的族群之平均存活時間相較於未經治療之個體的族群增加。較佳地，該平均存活時間係增加超過 30 天；更佳地超過 60 天；更佳地超過 90 天；及最佳地超過 120 天。族群之平均存活時間之增加可藉由任何可再現之方法測量。族群之平均存活時間之增加可藉由例如計算從開始活性化合物之治療後，該族群之平均存活時間加以測量。族群之平均存活時間之增加亦可藉由例如計算在完成活性化合物之第一輪治療後，該族群之平均存活時間加以測量。

[0274] 治療癌可導致接受治療個體之族群的平均存活時間相較於接受非本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物之藥物的單一治療之族群增加。較佳

地，該平均存活時間係增加超過 30 天；更佳地超過 60 天；更佳地超過 90 天；及最佳地超過 120 天。族群之平均存活時間之增加可藉由任何可再現之方法測量。族群之平均存活時間之增加可藉由例如計算從開始活性化合物之治療後，該族群之平均存活時間加以測量。族群之平均存活時間之增加亦可藉由例如計算在完成活性化合物之第一輪治療後，該族群之平均存活時間加以測量。

[0275] 治療癌可導致接受治療之個體的族群之死亡率相較於僅接受載劑之族群降低。治療癌可導致接受治療之個體的族群之死亡率相較於未經治療之族群降低。治療癌可導致接受治療個體之族群的死亡率相較於接受非本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物之藥物的單一治療之族群降低。較佳地，該死亡率係降低超過 2%；更佳地降低超過 5%；更佳地降低超過 10%；及最佳地降低超過 25%。經治療之個體的族群之死亡率的降低可藉由任何可再現之方法測量。族群之死亡率的降低可藉由例如計算在開始活性化合物之治療後，該族群每單位時間之疾病相關性死亡之平均數加以測量。族群之死亡率的降低亦可藉由例如計算在完成活性化合物之第一輪治療後，該族群每單位時間之疾病相關性死亡之平均數加以測量。

[0276] 治療癌可導致腫瘤生長速度之減少。較佳地，治療後腫瘤生長速度相較於治療前係減少至少 5%；更佳地腫瘤生長速度減少至少 10%；更佳地減少至少

20%；更佳地減少至少 30%；更佳地減少至少 40%；更佳地減少至少 50%；甚至更佳地減少至少 50%；及最佳地減少至少 75%。腫瘤生長速度可藉由任何可再現之測量方法測量。腫瘤生長速度可根據每單位時間腫瘤直徑之變化加以測量。

[0277] 治療癌可導致腫瘤再生之減少。較佳地，治療後腫瘤再生係少於 5%；更佳地腫瘤再生係少於 10%；更佳地少於 20%；更佳地少於 30%；更佳地少於 40%；更佳地少於 50%；甚至更佳地少於 50%；及最佳地少於 75%。腫瘤再生可藉由任何可再現之測量方法測量。腫瘤再生係藉由例如測量在先前經治療之腫瘤縮小後腫瘤直徑之再增加加以測量。腫瘤再生之減少係由治療停止後腫瘤不再發生所示。

[0278] 治療或預防細胞增生性疾病可導致細胞增生之速度降低。較佳地，治療後細胞增生之速度減少至少 5%；更佳地減少至少 10%；更佳地減少至少 20%；更佳地減少至少 30%；更佳地減少至少 40%；更佳地減少至少 50%；甚至更佳地減少至少 50%；且最佳地減少至少 75%。細胞增生之速度可藉由任何可再現之測量方法測量。該細胞增生速度係藉由例如測量每單位時間組織樣本中之分裂細胞數量加以測量。

[0279] 治療或預防細胞增生性疾病可導致增生性細胞之比例降低。較佳地，治療後增生性細胞之比例減少至少 5%；更佳地減少至少 10%；更佳地減少至少 20%；更

佳地減少至少 30%；更佳地減少至少 40%；更佳地減少至少 50%；甚至更佳地減少至少 50%；且最佳地減少至少 75%。增生性細胞之比例可藉由任何可再現之測量方法測量。較佳地，該增生性細胞之比例係藉由例如定量組織樣本中分裂細胞之數量相對於非分裂細胞之數量加以測量。該增生性細胞之比例可等於有絲分裂指數。

[0280] 治療或預防細胞增生性疾病可導致細胞增生之範圍或區域的大小減少。較佳地，治療後細胞增生之範圍或區域的大小相較於治療前減少至少 5%；更佳地減少至少 10%；更佳地減少至少 20%；更佳地減少至少 30%；更佳地減少至少 40%；更佳地減少至少 50%；甚至更佳地減少至少 50%；且最佳地減少至少 75%。細胞增生之範圍或區域的大小可藉由任何可再現之測量方法測量。該細胞增生之範圍或區域的大小可被測量為該細胞增生之範圍或區域的直徑或寬度。

[0281] 治療或預防細胞增生性疾病可導致具有異常外觀或形態之細胞數量或比例減少。較佳地，治療後具有異常形態之細胞數量相較於治療前減少至少 5%；更佳地減少至少 10%；更佳地減少至少 20%；更佳地減少至少 30%；更佳地減少至少 40%；更佳地減少至少 50%；甚至更佳地減少至少 50%；且最佳地減少至少 75%。異常之細胞外觀或形態可藉由任何可再現之測量方法測量。異常之細胞形態可藉由顯微鏡測量，例如使用倒置組織培養顯微鏡。異常之細胞形態可呈現核多形性之形式。

[0282] 本文所使用之術語「選擇性」係指傾向以較高之頻率發生於一族群而非另一族群。該互相比較之族群可為細胞族群。較佳地，本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物選擇性地作用於癌或癌前細胞，但不作用於正常細胞。較佳地，本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物選擇性地作用以調節某一分子標的(例如標的激酶)，但不顯著地調節另一分子標的(例如非標的激酶)。本發明亦提供一種用於選擇性抑制酶(諸如激酶)活性之方法。較佳地，若一事件以高於族群 B 二倍之頻率發生於族群 A，則該事件選擇性地發生於族群 A 而非族群 B。若一事件以高出五倍之頻率發生在族群 A，則該事件係選擇性地發生。若一事件以高於族群 B 十倍、更佳地高於 50 倍、甚至更佳地高於 100 倍且最佳地高於 1000 倍之頻率發生在族群 A，則該事件係選擇性地發生。例如，若細胞死亡以高於正常細胞 2 倍之頻率發生在癌細胞，則細胞死亡被稱為選擇性地發生在癌細胞。

[0283] 本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物可調節分子標的(例如標的激酶)之活性。調節係指刺激或抑制分子標的之活性。較佳地，若本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物刺激或抑制分

子標的之活性至少 2 倍(相較於該分子標的在相同條件下但僅缺乏該化合物存在時之活性)，則該化合物調節該分子標的之活性。更佳地，若本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物刺激或抑制分子標的之活性至少 5 倍、至少 10 倍、至少 20 倍、至少 50 倍或至少 100 倍(相較於該分子標的在相同條件下但僅缺乏該化合物存在時之活性)，則該化合物調節該分子標的之活性。分子標的之活性可藉由任何可再現之方法進行。分子標的之活性可於活體外或活體內測量。例如，分子標的之活性可於活體外以酶催化活性試驗或 DNA 結合試驗加以測量，或分子標的之活性可於活體內藉由分析報告基因之表現加以測量。

[0284] 若添加本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物不刺激或抑制分子標的之活性超過 10% (相較於該分子標的在相同條件下但僅缺乏該化合物存在時之活性)，則該化合物不顯著調節該分子標的之活性。

[0285] 本文所使用之術語「異構酶選擇性」係指優先抑制或刺激酶之第一異構體而非酶之第二異構體(例如優先抑制或刺激激酶異構酶 α 而非激酶異構酶 β)。較佳地，本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生

物在達成生物效應所需之劑量上顯示最少 4 倍之差異、較佳地 10 倍之差異、更佳地 50 倍之差異。較佳地，本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物顯示抑制範圍之差異，該差異係例示於受到關注之分子標的的 IC_{50} (即 50% 抑制作用)。

[0286] 投予本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物至有需要之細胞或個體可導致調節 (即刺激或抑制) 受到關注之激酶的活性。

[0287] 本發明提供評估本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物之生物活性之方法。在一方法中，可利用以酶催化活性為基底之試驗。在一特定之酶催化活性試驗中，該酶催化活性係來自激酶。本文所使用之「激酶」係指某一大類之酶，該類酶催化 ATP 上之 γ -磷酸轉移至蛋白質及肽之 Ser/Thr 或 Tyr 之側鏈上的羥基，且與各種重要細胞功能之控制密切關係，也許最重要的是訊號傳導、分化及增生。據估人體內大約有 2,000 種不同的蛋白質激酶，雖然每一種激酶會磷酸化特定之蛋白質/肽受質，但彼等激酶皆與高度保守性袋中之相同第二受質 ATP 結合。大約 50% 之已知致癌基因產物係蛋白質酪胺酸激酶 (PTK)，彼等之激酶活性已被顯示會導致細胞轉形。較佳地，該用於檢測之激酶係酪胺酸激酶。

[0288] 由本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物所造成之酶催化活性的改變可經所揭露之試驗測量。酶催化活性之改變可藉由某些受質磷酸化程度之變化加以特徵化。本文所使用之「磷酸化」係指添加磷酸基團至受質(其包括蛋白質及有機分子)，其在調節蛋白質之生物活性上扮演重要角色。較佳地，該經檢測及測量之磷酸化涉及添加磷酸基團至酪胺酸殘基。該受質可為肽或蛋白質。

[0289] 某些試驗使用免疫試劑(例如抗體及抗原)。某些試驗中，螢光可被用於測量酶催化活性。本文所使用之「螢光」係指一種過程，其中分子因吸收高能量之入射光子而經該過程發射光子。用於測定所揭露之化合物的生物活性之特定方法係描述於實施例。

[0290] 本文所使用之 c-Met 之活性係指任何經由 c-Met 所進行之生物功能或活性。例如，c-Met 之功能包括下游標的蛋白質之磷酸化。c-Met 之其他功能包括自體磷酸化、與轉接蛋白(諸如 Gab-1、Grb-2、Shc、SHP2 及 c-Cbl)結合、及活化訊號傳導因子(諸如 Ras、Src、PI3K、PLC- γ 、STAT、ERK1、ERK2 及 FAK)。

[0291] 投予本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物至有需要之細胞或個體導致調節(即刺激或抑制)細胞內標的(例如受質)之活性。多種細胞內標的可

受本發明之化合物調節，其包括但不限於轉接蛋白(諸如 Gab-1、Grb-2、Shc、SHP2 及 c-Cbl)和訊號傳導因子(諸如 Ras、Src、PI3K、PLC- γ 、STAT、ERK1、ERK2 及 FAK)。

[0292] 活化係指使物質之組成物(例如蛋白質或核酸)處於適合進行所欲生物功能之狀態。能被活化之物質的組成物亦具有不活化之狀態。經活化之物質的組成物可能具有抑制性或刺激性或該二者之生物功能。

[0293] 上升係指物質之組成物(例如蛋白質或核酸)的所欲生物活性增加。上升可能經由物質之組成物的濃度增加而發生。

[0294] 本文所使用之「細胞週期檢查點途徑」係指涉及細胞週期檢查點之調節的生化途徑。細胞週期檢查點途徑可能對於 1 或多種包含細胞週期檢查點之功能具有刺激或抑制效應或該二者兼具。細胞週期檢查點途徑係由至少 2 種物質之組成物(較佳地蛋白質)組成，該二者皆造成細胞週期檢查點之調節。細胞週期檢查點途徑可經由活化該細胞週期檢查點途徑之 1 或多個成員加以活化。較佳地，細胞週期檢查點途徑係生化傳訊途徑。

[0295] 本文所使用之「細胞週期檢查點調節物」係指可(至少部份地)作用於細胞週期檢查點之調節的物質之組成物。細胞週期檢查點調節物可能對於 1 或多種包含細胞週期檢查點之功能具有刺激或抑制效應或該二者兼具。細胞週期檢查點調節物可為蛋白質或非蛋白質。

[0296] 治療癌或細胞增生性疾病可導致細胞死亡，且較佳地細胞死亡導致族群中細胞數量減少至少 10%。更佳地細胞死亡代表減少至少 20%，更佳地減少至少 30%，更佳地減少至少 40%，更佳地減少至少 50%，最佳地減少至少 75%。族群之細胞數量可藉由任何可再現之方法測量。族群之細胞數量可藉由螢光激活細胞分選(FACS)、免疫螢光顯微鏡檢及光學顯微鏡檢測量。測量細胞死亡之方法係揭露於 Li et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 100(5): 2674-8, 2003。在一態樣中，細胞死亡藉由細胞凋亡發生。

[0297] 較佳地，有效量之本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物對正常細胞不具有顯著之細胞毒性。若以治療有效量投予化合物不誘發超過 10%之正常細胞的細胞死亡，則該治療有效量之化合物對該正常細胞不具有顯著之細胞毒性。若以治療有效量投予化合物不誘發超過 10%之正常細胞的細胞死亡，則該治療有效量之化合物不顯著影響該正常細胞之存活性。在一態樣中，細胞死亡藉由細胞凋亡發生。

[0298] 使細胞與本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物接觸可選擇性地誘發或活化癌細胞之細胞死亡。對於需要投藥之個體投予本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代

謝物、多晶型物、類似物或衍生物可選擇性地誘發或活化癌細胞之細胞死亡。使細胞與本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物接觸可選擇性地誘發一或多種受到細胞增生性疾病影響之細胞的細胞死亡。較佳地，對於需要投藥之個體投予本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物選擇性地誘發一或多種受到細胞增生性疾病影響之細胞的細胞死亡。

[0299] 本發明關於一種治療或預防癌之方法，該方法藉由對於需要投藥之個體投予本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中投予本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物導致下列一或多者：細胞累積於細胞週期之 G1 及/或 S 期、細胞毒性(使癌細胞之細胞死亡但對正常細胞不造成顯著量之細胞死亡)、抗腫瘤活性(在動物體內治療指數至少 2)、及活化細胞週期檢查點。本文所使用之「治療指數」係指最大耐受劑量除以有效劑量。

[0300] 對有關本文所討論之已知技術或相等技術之詳細說明，熟習此技藝之人士可參照一般參考書目。該等書目包括 Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005)、Sambrook et

al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000)、Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975) 及 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)。當實施或使用本發明之態樣時，當然也可以參照彼等書目。

[0301] 本文所使用之「組合療法」或「共同療法」包括投予本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物與至少一種第二劑以作為特定治療計畫之一部分，其意圖為自這些治療劑之共同作用提供有益效用。組合療法之有益效用包括但不限於治療劑之組合所導致之藥物動力學或藥物藥效學之共同作用。組合投予這些治療劑通常在經定義之時間期間內實施(通常為數分鐘、數小時、數天或數週，依該選擇之組合而定)。「組合療法」可意圖包含(但通常不包含)投予 2 或多種作為分開之單一療法計畫之一部分的該等治療劑以不經意地及任意地導致本發明之組合。

[0302] 「組合療法」係意圖包括以依序方式投予這些治療劑(其中每種治療劑係於不同時間投予)及以實質上同時之方式投予這些治療劑或該等治療劑中之至少二者。實

質上同時投予可藉由例如投予該個體含有固定比例之各種治療劑之單一膠囊完成，或投予多顆各含有一種治療劑之單一膠囊完成。依序或實質上同時投予各種治療劑可藉由任何適當之途徑完成，其包括但不限於經口途徑、靜脈注射途徑、肌肉注射途徑、及經由黏膜組織直接吸收。該治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投予。例如，該經選擇之組合的第一治療劑可藉由靜脈注射投予，而該組合之其他治療劑可能經口投予。另外，例如，所有治療劑可經口投予或所有治療劑可經靜脈注射投予。該些治療劑之投予順序並不具有狹義地重要性。

[0303] 「組合療法」亦包括投予如上述之治療劑與其他生物活性成分及非藥物療法(例如手術或放射線治療)之進一步組合。當該組合療法另包含非藥物治療時，該非藥物治療可於任何適當之時間點進行，只要該治療劑與非藥物治療之共同作用的有益效應可被達成。例如，在適當之病例中，當該非藥物治療係自該治療劑之投予暫時移除時(可能數天或數週)，該有益效應仍可達成。

[0304] 本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物可與第二化學治療劑組合投予。該第二化學治療劑(亦稱為抗腫瘤劑或抗增生劑)可為烷化劑、抗生素、抗代謝物、解毒劑、干擾素、多株或單株抗體、EGFR 抑制劑、HER2 抑制劑、組蛋白去乙酰酶抑制劑、荷爾蒙、有絲分裂抑制劑、MTOR 抑制劑、多激酶抑制劑、絲胺酸

/蘇胺酸激酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、VEGF/VEGFR抑制劑、紫杉烷或紫杉烷衍生物、芳香酶抑制劑、蔥環類、微管標的藥、拓撲異構酶毒藥、分子標的或酶之抑制劑(例如激酶抑制劑)、胞苷類似藥或任何列示於 www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp 之化學治療劑、抗腫瘤劑或抗增生劑。

[0305] 烷化劑之實例包括但不限於環磷醯胺(賽多新(Cytosan); 尼歐賽(Neosar))、氯氨布西(chlorambucil) (瘤克寧(Leukeran))、美法崙(melphalan) (威克瘤(Alkeran))、卡莫司汀(carmustine) (BiCNU)、白消安(busulfan) (補束剋(Busulfex))、洛莫司汀(lomustine) (CeeNU)、氮烯唑胺(dacarbazine)(DTIC-Dome)、草酸鉑(oxaliplatin)(益樂鉑定(Eloxatin))、卡莫司汀(格立得(Gliadel))、依弗醯胺(ifosfamide)(依弗克斯(Ifex))、雙氯乙基甲胺(mechlorethamine) (莫斯他基(Mustargen))、白消安(邁樂寧(Myleran))、卡鉑(carboplatin)(佳鉑帝(Paraplatin))、順氯氨鉑(cisplatin)(CDDP; 順鉑(Platinol))、替莫唑胺(temozolomide) (替莫達(Temodar))、塞替派(thiotepa)(塞普勒克斯(Thioplex))、苯達莫司汀(bendamustine)(曲安達(Treanda))、或鏈脲佐菌素(streptozocin)(贊諾薩(Zanosar))。

[0306] 抗生素之實例包括但不限於多柔比星(doxorubicin) (阿黴素(Adriamycin))、多柔比星微脂體(doxorubicin liposomal)(多星(Doxil))、米托蒽醌

(mitoxantrone) (能滅瘤 (Novantrone))、博來黴素 (bleomycin) (博來諾斯 (Blenoxane))、柔紅比星 (daunorubicin) (思如比定 (Cerubidine))、柔紅比星微脂體 (daunorubicin liposomal) (道諾星 (Dauno Xome))、更生黴素 (dactinomycin) (可美淨 (Cosmegen))、表阿黴素 (epirubicin) (愛蘭斯 (Ellence))、伊達比星 (idarubicin) (伊達黴素 (Idamycin))、普卡黴素 (plicamycin) (光輝黴素 (Mithracin))、絲裂黴素 (mitomycin) (突變黴素 (Mutamycin))、噴司他丁 (pentostatin) (尼噴 (Nipent))或戊柔比星 (valrubicin) (泛斯塔 (Valstar))。

[0307] 抗代謝物之實例包括但不限於氟尿嘧啶 (fluorouracil) (阿祖西 (Adrucil))、卡培他濱 (capecitabine)(截瘤達 (Xeloda))、羥基脲 (hydroxyurea) (愛治 (Hydrea))、巯嘌呤 (mercaptopurine) (巯基嘌呤 (Purinethol))、培美曲塞 (pemetrexed) (愛寧達 (Alimta))、氟達拉濱 (fludarabine) (福達樂 (Fludara))、奈拉濱 (nelarabine) (阿侖恩 (Arranon))、克拉屈濱 (cladribine) (克拉屈濱諾維普勒斯 (Cladribine Novaplus))、克羅拉濱 (clofarabine) (克羅拉 (Clolar))、阿糖胞苷 (cytarabine) (賽德薩 -U (Cytosar-U))、地西他濱 (decitabine) (達柯基 (Dacogen))、阿糖胞苷微脂體 (cytarabine liposomal) (狄波賽 (DepoCyt))、羥基脲 (hydroxyurea) (多西亞 (Droxia))、10-脫氮氨基蝶呤 (pralatrexate) (弗樂丁 (Folotyn))、氟苷 (floxuridine) (FUDR)、吉西他濱 (gemcitabine)(健擇

(Gemzar))、克拉屈濱(cladribine) (祿斯得停(Leustatin))、
 氟達拉濱(fludarabine) (歐弗坦(Oforta))、甲胺喋呤
 (methotrexate)(MTX; 盧瑪崔克斯(Rheumatrex))、甲胺喋
 呤(崔克索(Trexall))、硫鳥嘌呤(thioguanine)(泰博洛依
 (Tabloid))、TS-1 或阿糖胞苷(cytarabine)(他拉濱 PFS
 (Tarabine PFS))。

[0308] 解毒劑之實例包括但不限於阿米福汀
 (amifostine)(艾實優(Ethyol))或美司鈉(mesna)(美司奈克斯
 (Mesnex))。

[0309] 干擾素之實例包括但不限於干擾素 α -2b (因
 治隆 A (Intron A))或干擾素 α -2a (羅飛龍 A (Roferon-
 A))。

[0310] 多株或單株抗體之實例包括但不限於曲妥珠
 單抗(trastuzumab)(賀癌平(Herceptin))、奧伐單抗
 (ofatumumab)(阿席拉(Arzerra))、貝伐單抗
 (bevacizumab)(阿瓦斯汀(Avastin))、利妥昔單抗
 (rituximab)(利妥薩(Rituxan))、西妥昔單抗(cetuximab)(爾
 必得舒(Erbitux))、帕尼單抗(panitumumab)(維克替比
 (Vectibix))、托西莫單抗(tositumomab)/碘 ¹³¹ 托西莫單抗
 (百克沙(Bexxar))、阿來組單抗(alemtuzumab)(坎帕斯
 (Campath))、伊莫單抗(ibritumomab) (澤娃靈(Zevalin)、
 銥-111、釷-90 澤娃靈)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)(麥洛塔
 (Mylotarg))、艾庫組單抗(eculizumab)(索力里斯
 (Soliris))、或迪諾單抗(denosumab)。

[0311] EGFR 抑制劑之實例包括但不限於吉非替尼(艾瑞莎(Iressa))、拉帕替尼(lapatinib)(泰嘉(Tykerb))、西妥昔單抗(爾必得舒)、埃羅替尼(erlotinib)(得舒緩(Tarceva))、帕尼單抗(維克替比)、PKI-166、卡拉替尼(canertinib)(CI-1033)、馬妥珠單抗(matuzumab)(Emd7200)或 EKB-569。

[0312] HER2 抑制劑之實例包括但不限於曲妥珠單抗(賀癌平)、拉帕替尼(泰嘉)或 AC-480。

[0313] 組蛋白去乙醯酶抑制劑包括但不限於伏立諾他(vorinostat)(索黎沙(Zolinza))。

[0314] 激素(亦稱荷爾蒙)之實例包括但不限於它莫西芬(tamoxifen)(索塔莫士(Soltamox)、諾瓦得士(Nolvadex))、雷洛昔芬(raloxifene)(鈣穩(Evista))、甲地羥孕酮(megestrol)(梅格施(Megace))、柳菩林(leuprolide)(柳普隆(Lupron)、柳普隆緩釋劑(Lupron Depot)、艾力佳(Eligard)、維德(Viadur))、氟維司群(fulvestrant)(氟斯洛德士(Faslodex))、來曲唑(letrozole)(緋瑪拉(Femara))、曲普瑞林(triptorelin)(曲斯塔 LA (Trelstar LA)、曲斯塔緩釋劑)、依西美坦(exemestane)(諾曼癌素(Aromasin))、戈舍瑞林(goserelin)(諾雷德(Zoladex))、比卡魯胺(bicalutamide)(可蘇多(Casodex))、阿那曲唑(anastrozole)(安美達(Arimidex))、富美特龍(flouxymesterone)(安祖西(Androxy)、氟羥甲甾酮(Halotestin))、甲羥助孕酮(medroxyprogesterone)(普維拉

(Provera)、普維拉緩釋劑 (Depo-Provera)、雌莫司汀 (estramustine)(安西特 (Emcyt))、氟他胺 (flutamide)(優來辛 (Eulexin))、托瑞米芬 (toremifene)(弗瑞斯 (Fareston))、地加瑞利 (degarelix)(弗瑪共 (Firmagon))、尼魯米特 (nilutamide)(尼蘭阻 (Nilandron))、阿巴瑞克 (abarelix)(普來納西 (Plenaxis)) 或 睪內酯 (testolactone)(泰斯拉 (Teslac))。

[0315] 有絲分裂抑制劑之實例包括但不限於太平洋紫杉醇 (paclitaxel)(泰素 (Taxol)、昂克素 (Onxol)、阿布克士 (Abraxane))、多西紫杉醇 (docetaxel)(剋癌易 (Taxotere))、長春新鹼 (vincristine)(安可平 (Oncovin)、維卡薩 PFS (Vincasar PFS))、長春花鹼 (vinblastine)(維本 (Velban))、依托泊苷 (etoposide)(托普薩 (Toposar)、依托泊復 (Etopophos)、滅必治 (VePesid))、鬼臼噻吩甙 (teniposide)(威猛 (Vumon))、伊沙匹隆 (ixabepilone)(伊沙普 (Ixempra))、噻氮酯噻唑 (nocodazole)、埃博黴素 (epothilone)、長春瑞濱 (vinorelbine)(溫諾平 (Navelbine))、喜樹鹼 (camptothecin)(CPT)、伊立替康 (irinotecan)(開普拓 (Camptosar))、拓撲替康 (topotecan)(癌康定 (Hycamtin))、安吡啶 (amsacrine) 或 片螺素 D (lamellarin D)(LAM-D)。

[0316] MTOR 抑制劑之實例包括但不限於依維莫司 (everolimus)(艾復尼特 (Afinitor)) 或 替西羅莫司 (temsirolimus)(特癌適 (Torisel)、雷帕鳴 (rapamune)、理達

弗洛莫司(ridaforolimus)或 AP23573。

[0317] 多激酶抑制劑之實例包括但不限於索拉非尼(雷莎瓦)、舒尼替尼(紓癌特)、BIBW 2992、E7080、Zd6474、PKC-412、莫替沙尼或 AP24534。

[0318] 絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑之實例包括但不限於魯伯斯塔(ruboxistaurin)、依立盧(eril)/鹽酸法舒地爾(fasudil hydrochloride)、夫拉平度(flavopiridol)、沙立希克(seliciclib)(CYC202、羅斯克維群(Roscovitine))、SNS-032 (BMS-387032)、Pkc412、苔蘚蟲素(bryostatin)、KAI-9803、SF1126、VX-680、Azd1152、Arry-142886 (AZD-6244)、SCIO-469、GW681323、CC-401、CEP-1347 及 PD 332991。

[0319] 酪胺酸激酶抑制劑之實例包括但不限於埃羅替尼(得舒緩)、吉非替尼(艾瑞莎)、伊馬替尼(基立克)、索拉非尼(雷莎瓦)、舒尼替尼(紓癌特)、曲妥珠單抗(賀癌平)、貝伐單抗(阿瓦斯汀)、利妥昔單抗(利妥薩)、拉帕替尼(泰嘉)、西妥昔單抗(爾必得舒)、帕尼單抗(維克替比)、依維莫司(艾復尼特)、阿來組單抗(坎帕斯)、吉妥珠單抗(麥洛塔)、替西羅莫司(特癌適)、帕唑帕尼(pazopanib)(伏曲安(Votrient))、達沙替尼(柏萊)、尼洛替尼(泰息安(Tasigna))、瓦他拉尼(Ptk787、ZK222584)、CEP-701、SU5614、MLN518、XL999、VX-322、Azd0530、BMS-354825、SKI-606、CP-690、AG-490、WHI-P154、WHI-P131、AC-220 或 AMG888。

[0320] VEGF/VEGFR 抑制劑之實例包括但不限於貝伐單抗(阿瓦斯汀)、索拉非尼(雷莎瓦)、舒尼替尼(紓癌特)、蘭尼單抗、哌加他尼或凡德他尼。

[0321] 微管標的藥物之實例包括但不限於太平洋紫杉醇、多西紫杉醇、長春新鹼、長春花鹼、噻氨酯噻唑、埃博黴素及溫諾平。

[0322] 拓撲異構酶毒藥之實例包括但不限於鬼臼噻吩苷、依托泊苷、阿黴素、喜樹鹼、柔紅比星、更生黴素、米托蒽醌、安吡啶、表阿黴素及伊達比星。

[0323] 紫杉烷或紫杉烷衍生物之實例包括但不限於太平洋紫杉醇及多西紫杉醇。

[0324] 一般化學治療劑、抗腫瘤劑及抗增生劑之實例包括但不限於六甲蜜胺 (altretamine)(克瘤靈 (Hexalen))、視黃酸 (isotretinoin)(阿古泰因 (Accutane))、安涅斯汀 (Amnesteem)、克萊拉維 (Claravis)、索曲特 (Sotret)、全反視黃酸 (tretinoin)(凡善能 (Vesanoid))、氨基呋喃核糖基三嗪酮 (azacitidine)(維達扎 (Vidaza))、硼替左米 (bortezomib)(萬珂 (Velcade))、天冬醯胺酶 (asparaginase)(愛施巴 (Elspar))、左旋四咪唑 (levamisole)(爾加米索 (Ergamisol))、米托坦 (mitotane)(來蘇捐 (Lysodren))、甲基苄胍 (procarbazine)(馬圖蘭 (Matulane))、培門冬酶 (pegaspargase)(昂卡司帕 (Oncaspar))、地尼白介素 (denileukin diftitox)(恩塔克 (Ontak))、卟吩姆 (porfimer)(福得靈 (Photofrin))、阿地白

介素 (aldesleukin)(普留淨 (Proleukin))、來那度胺 (lenalidomide)(雷利米得 (Revlimid))、蓓薩羅丁 (bexarotene) (塔格雷丁 (Targretin))、沙利竇邁 (thalidomide)(沙勒米 (Thalomid))、替西羅莫司(特癌適)、三氧化二砷 (萃森諾克斯 (Trisenox))、維替泊芬 (verteporfin)(維速達爾 (Visudyne))、含羞草鹼 (mimosine)(留先諾 (Leucenol))、(1M 呋氟尿嘧啶 (tegafur) - 0.4M 5-氯-2,4-二羥嘧啶 - 1M 氧嗪酸鉀)或樂瓦司他汀(lovastatin)。

[0325] 在另一態樣中，該第二化學治療劑可為細胞介素，諸如 G-CSF(顆粒球集落刺激因子)。在另一態樣中，本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物可與放射線治療組合投予。放射線治療亦可與本發明之化合物及本文所述之另一化學治療劑組合投予以作為多劑治療之一部分。在另一態樣中，本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物可與標準化學療法組合一起投予，該化學療法係諸如但不限於 CMF (環磷醯胺、甲胺喋呤及 5-氟尿嘧啶)、CAF (環磷醯胺、阿黴素及 5-氟尿嘧啶)、AC (阿黴素及環磷醯胺)、FEC (5-氟尿嘧啶、表阿黴素及環磷醯胺)、ACT 或 ATC (阿黴素、環磷醯胺及太平洋紫杉醇)、利妥昔單抗、截瘤達(卡培他濱)、順氯氨鉑 (CDDP)、卡鉑、TS-1 (莫耳比 1:0.4:1 之呋氟尿嘧啶、吉

美司特(gimstat)及奧達斯塔鉀鹽(Otastat potassium)、喜樹鹼-11 (CPT-11、依瑞替肯或開普拓(CamptosarTM))或CMFP (環磷醯胺、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶及強的松(prednisone))。

[0326] 在較佳之實施態樣中，本發明之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物可與酶(諸如受體或非受體激酶)之抑制劑一起投予。本發明之受體及非受體激酶係例如酪胺酸激酶或絲胺酸/蘇胺酸激酶。本發明之激酶抑制劑係小分子、多核酸、多肽或抗體。

[0327] 激酶抑制劑之實例包括但不限於貝伐單抗(標的 VEGF)、BIBW 2992 (標的 EGFR 及 Erb2)、西妥昔單抗/爾必得舒(標的 Erb 1)、伊馬替尼/基立克(Gleevic)(標的 Bcr-Abl)、曲妥珠單抗(標的 Erb2)、吉非替尼/艾瑞莎(標的 EGFR)、蘭尼單抗(Ranibizumab)(標的 VEGF)、哌加他尼(Pegaptanib)(標的 VEGF)、埃羅替尼/得舒緩(標的 Erb 1)、尼洛替尼(Nilotinib)(標的 Bcr-Abl)、拉帕替尼(標的 Erb 1 及 Erb2/Her2)、GW-572016/二甲苯磺酸拉帕替尼(標的 HER2/Erb2)、帕尼單抗/維克替比(標的 EGFR)、凡德他尼(Vandetanib)(標的 RET/VEGFR)、E7080 (多標的包括 RET 及 VEGFR)、賀癌平(標的 HER2/Erb2)、PKI-166 (標的 EGFR)、卡拉替尼/CI-1033 (標的 EGFR)、舒尼替尼/SU-11464/紓癌特(Sutent)(標的 EGFR 及 FLT3)、馬妥珠單抗/Emd7200 (標的 EGFR)、EKB-569 (標的 EGFR)、

Zd6474 (標的 EGFR 及 VEGFR)、PKC-412 (標的 VEGFR 及 FLT3)、瓦他拉尼 (Vatalanib)/Ptk787 /ZK222584 (標的 VEGFR)、CEP-701 (標的 FLT3)、SU5614 (標的 FLT3)、MLN518 (標的 FLT3)、XL999 (標的 FLT3)、VX-322 (標的 FLT3)、Azd0530 (標的 SRC)、BMS-354825 (標的 SRC)、SKI-606 (標的 SRC)、CP-690 (標的 JAK)、AG-490 (標的 JAK)、WHI-P154 (標的 JAK)、WHI-P131 (標的 JAK)、索拉非尼 / 雷莎瓦 (Nexavar)(標的 RAF 激酶、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- β 、KIT、FLT-3 及 RET)、達沙替尼 (Dasatinib)/柏萊 (Sprycel)(BCR/ABL 及 Src)、AC-220 (標的 Flt3)、AC-480 (標的所有 HER 蛋白、泛 HER)、二磷酸莫替沙尼 (Motesanib diphosphate)(標的 VEGF1-3、PDGFR 及 c-kit)、迪諾單抗(標的 RANKL，抑制 SRC)、AMG888 (標的 HER3)及 AP24534 (多標的包括 Flt3)。

[0328] 絲胺酸 / 蘇胺酸激酶抑制劑之實例包括但不限於雷帕鳴 (標的 mTOR/FRAP1)、地弗洛莫司 (Deforolimus)(標的 mTOR)、卓定康 (Certican)/依維莫司 (Everolimus)(標的 mTOR/FRAP1)、AP23573 (標的 mTOR/FRAP1)、依立盧 (Erlil)/鹽酸法舒地爾 (Fasudil hydrochloride)(標的 RHO)、夫拉平度 (Flavopiridol)(標的 CDK)、沙立希克 (Seliciclib)/CYC202/羅斯克維群 (Roscovitrine)(標的 CDK)、SNS-032/BMS-387032 (標的 CDK)、魯伯斯塔 (Ruboxistaurin)(標的 PKC)、Pkc412 (標

的 PKC)、苔蘚蟲素(Bryostatin)(標的 PKC)、KAI-9803 (標的 PKC)、SF1126 (標的 PI3K)、VX-680 (標的極光激酶)、Azd1152 (標的極光激酶)、Arry-142886/AZD-6244 (標的 MAP/MEK)、SCIO-469 (標的 MAP/MEK)、GW681323 (標的 MAP/MEK)、CC-401 (標的 JNK)、CEP-1347 (標的 JNK)及 PD 332991 (標的 CDK)。

4. 醫藥組成物

[0329] 本發明亦提供醫藥組成物，其包含本文所描述之每一式之化合物與至少一種醫藥上可接受之賦形劑或載劑之組合。

[0330] 「醫藥組成物」係一種調製劑，其包含呈現適合用於投予至個體之形式的本發明之化合物。在一實施態樣中，該醫藥組成物係呈散裝或單位劑量形式。單位劑量形式係任何種類之形式，包括例如膠囊、靜脈輸液袋、錠劑、在氣霧機上之單一泵或小瓶。在組成物之單位劑量中之活性成分(例如該揭示化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物之調製劑)之量係有效量，且根據該涉及之特定治療而異。該領域之技藝人士將了解，依照病患之年齡及狀況的不同，有時必須對該劑量做出例行性的調整。該劑量亦將取決於投予途徑而定。各種途徑皆被考慮，包括經口、經肺、經直腸、非經腸、經皮、皮下、靜脈內、肌肉內、腹膜內、吸入、經頰、舌下、胸膜內、脊

椎鞘內、鼻內及該類似途徑。用於局部或經皮投予本發明之化合物的劑量形式包括粉末、噴霧、軟膏、糊料、乳膏、乳液、膠體、溶液、貼片及吸入劑。在一實施態樣中，該活性化合物係於無菌狀態下與醫藥上可接受之載劑以及任何需要之保存劑、緩衝劑或推進劑混合。

[0331] 本文所使用之術語「醫藥上可接受」係指在經深思熟慮的醫學判斷之範圍內，適合用於與人類及動物之組織接觸，而無過多毒性、刺激、過敏性反應或其他問題或併發症，且具有合理之利益/風險比之該些化合物、物質、組成物、載劑及/或劑量形式。

[0332] 「醫藥上可接受之賦形劑」係指一種賦形劑，其可被用於製備通常為安全、無毒性、不是生物非所欲亦不是其他方式非所欲之醫藥組成物，其包括獸醫用途及人醫用途可接受之賦形劑。於本說明書及申請專利範圍內所使用之「醫藥上可接受之賦形劑」包括一種及一種以上之該等賦形劑。

[0333] 本發明之醫藥組成物係經調製呈與彼之所欲投予途徑相容。投予途徑之實例包括非經腸(例如靜脈內、皮內、皮下)、經口(例如吸入)、經皮(局部)、及經黏膜投予。用於非經腸、皮內或皮下投予之溶液或懸浮液可包括下列成分：無菌稀釋劑諸如注射用水、鹽水溶液、不揮發油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑諸如苧醇或甲基苯甲酸酯；抗氧化劑諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑諸如伸乙二胺四乙酸；緩衝劑諸如醋

酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽及用於調整張力之劑諸如氯化鈉或葡萄糖。pH 可以酸或鹼調整，諸如鹽酸或氫氧化鈉。非經腸製劑可被包封於安瓿、丟棄式針筒或以玻璃或塑膠製成之多劑量小瓶中。

[0334] 本發明之化合物或醫藥組成物可藉由目前用於化學治療性處置之許多周知方法對個體投予。例如，以治療癌而言，本發明之化合物可被直接注射至腫瘤中、注射至血流或體腔中，或經口服或以貼布經由皮膚施用。該經選擇之劑量應足以構成有效治療，但不至於高到造成無法接受之副作用。該疾病狀況(例如癌、前癌及類似狀況)之狀態及該病患之健康應較佳地在治療期間及治療後之合理期間予以密切監測。

[0335] 本文所使用之術語「治療有效量」係指治療、改善或預防經識別之疾病或狀況，或展現可檢測之治療或抑制效應之醫藥劑之量。該效應可藉由該領域中任何已知之測定方法檢測。用於個體之精準有效量將取決於該個體之體重、大小及健康；該狀況之性質及範圍；及該經選擇以用於投予之治療劑或治療劑之組合而定。用於給定情況之治療性有效量可藉由例行性實驗決定，該例行性實驗係屬於臨床醫師之技藝及判斷範疇之內。在較佳之態樣中，將被治療之疾病或狀況係癌。在另一態樣中，將被治療之疾病或狀況係細胞增生性疾病。

[0336] 對任一化合物，該治療有效量最初可藉由細胞培養試驗(例如腫瘤細胞)或動物模式(通常為大鼠、小

鼠、兔、狗或豬)評估。該動物模式亦可被用於測定適當之濃度範圍及投予途徑。該等資訊隨後可被用於決定用於人體之有效劑量及投予途徑。治療性/預防性療效及毒性可藉由在細胞培養或實驗動物中所進行之標準藥物檢驗測定，例如 ED_{50} (對 50%之族群有治療效果之劑量)及 LD_{50} (對 50%之族群致死之劑量)。該毒性效應及治療效應之間的劑量比係治療指數可由 LD_{50}/ED_{50} 之比表示。展現高治療指數之醫藥組成物係為較佳。該劑量在此範圍內依所採用之劑量形式、病患之敏感性及投予途徑而不同。

[0337] 劑量及投藥係經調整以提供足夠量之活性劑或維持所欲之效應。可能需顧及之因子包括疾病狀態之嚴重性、個體之整體健康、年齡、體重及性別、飲食、投藥時間及頻率、藥物組合、反應敏感性及對治療之耐受性/反應。長效醫藥組成物可每 3 至 4 天、每週或每二週投予一次，視該特定調製劑之半衰期及廓清率而定。

[0338] 包含本發明之活性化合物之醫藥組成物可藉由普遍已知之方式製造，例如利用習知之混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、磨粉、乳化、膠囊化、包封、或冷凍乾燥過程。醫藥組成物可利用一或多種醫藥上可接受之載劑以習知方式調製，該載劑包含有助於將活性化合物加工成可供醫藥使用之製劑的賦形劑及/或助劑。當然，適當之調製劑係取決於所選擇之投予途徑而定。

[0339] 適用於注射用途之醫藥組成物包括無菌水性溶液(其為水溶性)或分散劑及供立即製備無菌注射溶液或

分散劑之無菌粉末。對靜脈投予，適當載劑包括生理鹽水、制菌水、Cremophor EL™ (BASF，新澤西州帕西帕尼)或磷酸緩衝鹽水(PBS)。在所有情況中，該組成物必須為無菌且應呈容易灌注之流體程度。該組成物必須在製造及儲存條件下維持安定，且必須以防止微生物諸如細菌及真菌之汙染作用的方式保存。載劑可為溶劑或分散介質，包含例如水、乙醇、多員醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及該類似物)、及彼等之適當混合物。藉由例如使用包覆劑諸如卵磷脂、藉由維持在分散液中需要之顆粒大小及藉由使用界面活性劑可維持適當之流動性。防止微生物之作用可藉由使用各種抗細菌劑及抗真菌劑達成，例如苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及該類似物。許多情況下，較佳地該組成物包括等滲劑，例如糖、多員醇諸如甘露醇、山梨醇或氯化鈉。延長注射型組成物之吸收可藉由在該組成物中包含延長吸收之劑質達成，例如單硬脂酸鋁及明膠。

[0340] 無菌注射溶液之製備可藉由將所需量之活性化合物及視需要之 1 或多種上述成分納入適當溶劑並隨後經過濾滅菌。通常，製備分散液係藉由將該活性化合物併入無菌載體，該無菌載體含有基本之分散媒質和取自上述列舉成分之其他所需成分。對用於製備無菌注射溶液之無菌粉末，製備方法係真空乾燥和冷凍乾燥，藉由自彼等先前經過濾滅菌之溶液產生該活性成分及任何額外所欲之成分的粉末。

[0341] 口服組成物通常包括惰性稀釋劑或可食性醫藥上可接受之載劑。該等成分可被包封於明膠膠囊中或壓製成錠劑。為經口治療性投予之目的，該活性化合物可與賦形劑併用並以錠劑、口含片或膠囊之形式使用。口服組成物亦可利用流體載劑製備以作為漱口藥，其中在該流體載劑中之化合物係施用於口且用於漱口，然後吐掉或吞下。醫藥相容性結合劑及/或佐劑物質可被包括為該組成物之部分。錠劑、丸劑、膠囊、口含片及該類似物可包含下列成分之任一者或具有類似性質之化合物：結合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如藻酸、普摩膠(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或硬脂酸類潤滑黏結劑(Sterotes)；助流劑，諸如膠體二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、柳酸甲酯或橘子香料。

[0342] 對吸入投予，該化合物係以氣體噴霧之形式自加壓容器或分配器中遞送，該加壓容器或分配器包含適當之推進劑(例如氣體，諸如二氧化碳)或噴霧器。

[0343] 系統性投予亦可藉由經黏膜或經皮裝置進行。對經黏膜或經皮投予，適用於穿透障壁之穿透劑被用於該調製劑。該等穿透劑通常為此領域所習知且包括例如用於經黏膜投予之洗滌劑、膽鹽及梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投予可經由使用鼻噴霧劑或栓劑達成。對經皮投予，該活性化合物係經調製為此領域所週知之軟膏、藥膏、凝膠或乳膏。

[0344] 該活性化合物可與防止該化合物自體內快速排出之醫藥上可接受之載劑一起製備，諸如控制釋放之調製劑，其包括植入物及微膠囊釋放系統。可使用可生物降解、生物相容性之聚合物，諸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備該等調製劑之方法為此領域之技術人士所顯而易知。該等物質亦可購自愛爾沙公司(Alza)及諾威製藥(Nova Pharmaceuticals, Inc)。脂質體懸浮液(其包括經針對病毒抗原之單株抗體靶向受感染之細胞的脂質體)亦可作為醫藥上可接受之載劑。彼等調製劑可根據此領域之技藝人士所習知之方法製備，例如 US 4,522,811 所描述者。

[0345] 特別有利的是將經口或非經腸組成物調製成劑量單位形式，以易於投予及統一劑量。本文所使用之劑量單位形式係指適合作為個體治療之統一劑型之物理分離單位；各單位包含經計算以產生該所欲治療效果之預先決定量之活性化合物以及該所需之醫藥載劑。本發明之劑量單位型式之規格係取決於且直接依賴該活性化合物之獨特特徵及想要達成之特定治療效果而定。

[0346] 在治療性應用中，本發明所使用之醫藥組成物的劑量將視該劑、該接受病患之年齡、體重及臨床狀況及投予該治療之臨床醫師或開業醫師的經驗及判斷等其他會影響該選擇劑量之因素而定。通常，該劑量應足以導致該腫瘤之生長延緩及較佳地消退，亦較佳地造成該癌之完全消退。劑量可介於約每天 0.01 毫克/公斤至約每天 5000

毫克/公斤。在較佳之態樣中，劑量可介於約每天 1 毫克/公斤至約每天 1000 毫克/公斤。在一態樣中，該劑量將介於約 0.1 毫克/天至約 50 克/天、約 0.1 毫克/天至約 25 克/天、約 0.1 毫克/天至約 10 克/天、約 0.1 毫克/天至約 3 克/天、或約 0.1 毫克/天至約 1 克/天之單一、分開或連續劑量(該劑量可根據病患之公斤體重、平方米之體表面積及年齡歲數調整)。該藥劑之有效量係指提供由臨床醫師或其他符合資格之觀察者所注意到之客觀可識別之改善之量。例如，病患之腫瘤消退可用腫瘤之直徑測量。腫瘤直徑減少表示消退。消退亦可由治療停止後腫瘤不再發生所示。本文所使用之術語「劑量有效方式」係指可在個體或細胞中產生該所欲之生物效應之活性化合物之量。

[0347] 該醫藥組成物可隨投予說明一起被包括於容器、包裝或分配器中。

[0348] 本發明之化合物可另形成鹽。所有鹽形式亦包括屬於本申請專利之發明範疇。

[0349] 本文所使用之「醫藥上可接受之鹽」係指本發明之化合物的衍生物，其中母體化合物係藉由製備彼之酸式或鹼式鹽加以改質。醫藥上可接受之鹽的實例包括但不限於鹼性殘基(諸如胺)之無機或有機酸鹽、酸性殘基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽、及類似物。該醫藥上可接受之鹽包括該母體化合物自例如非毒性無機或有機酸形成之慣用非毒性鹽類或四級銨鹽類。例如，該慣用之非毒性鹽類包括但不限於該些衍生自選自下列之無機和有機酸者：乙醯

水楊酸、2-羥基乙烷磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸、乙烷二磺酸、1,2-乙二磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖酸、麩酸、乙醇酸、阿散酸、己基雷鎖辛酸、海巴酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘甲酸、2-羥乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、苦杏仁酸、甲烷磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多半乳糖醛酸、丙醯酸、水楊酸、硬脂酸、次乙酸、琥珀酸、胺磺酸、磺胺酸、硫酸、單寧酸、酒石酸、甲苯磺酸、及該等常見之胺酸，例如甘胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、精胺酸等。

[0350] 其他醫藥上可接受之鹽之實例包括己酸、環戊基丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、桂皮酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基二環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、黏康酸、及類似酸。本發明亦包含當存在於母體化合物中之酸性質子被金屬離子取代(例如鹼性金屬離子、鹼土離子或鋁離子)或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺基丁三醇、N-甲基葡萄糖胺及類似物)配位所形成之鹽。

[0351] 應了解的是，所有指稱涉及之醫藥上可接受之鹽類包括該相同鹽之如本文所定義之溶劑添加形式(溶劑化物)或結晶形式(多晶形)。

[0352] 本發明之化合物亦可被製備成酯，例如醫藥

上可接受之酯。例如，化合物之羧酸官能基可被轉換成彼之對應酯，例如甲酯、乙酯或其他酯。類似地，化合物之醇基可被轉換成彼之對應酯，例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

[0353] 本發明之化合物亦可被製備成前藥，例如醫藥上可接受之前藥。該術語「前藥」係指在活體內釋放活性母藥物之任何化合物。由於前藥係用於增進藥物之多種所欲性質(例如可溶性、生物可利用性、製造性等)，本發明之化合物可以前藥形式遞送。因此，本發明欲涵蓋本申請專利之化合物之前藥、遞送該前藥之方法及含有該前藥之組成物。「前藥」係欲包括任何共價鍵結之載劑，當該前藥被投予至個體時，其於活體內釋放本發明之活性母藥物。本發明之前藥係藉由修飾化合物之官能基製備，藉以使該修飾在經例行操作或活體內被切割時以產生該母化合物。前藥包括其中羥基、胺基、氫硫基、羧基或羰基係與任何會在活體內被切割以分別形成游離羥基、游離胺基、游離氫硫基、游離羧基或游離羰基之基團鍵結之本發明之化合物。

[0354] 前藥之實例包括但不限於本發明之化合物之羥基官能基的酯(例如乙酸酯、二烷胺乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯及苯甲酸酯衍生物)及胺基甲酸酯(例如N,N-二甲胺羰基)、羧基官能基之酯(例如乙基酯、嗎啉基乙醇酯)、胺基官能基之N-醯基衍生物(例如N-乙醯基)、N-曼尼希鹼(N-Mannich base)、希夫鹼及烯胺酮、酮及醛

官能基之肟、縮醛、縮酮及烯醇酯、及類似物。參見 Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)。

[0355] 該化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物係經口、經鼻、經皮、經肺、經吸入、經頰、經舌下、經腹膜內、經皮下、經肌肉內、經靜脈內、經直腸、經胸膜內、脊椎鞘內及非經腸投予。在一實施態樣中，該化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物係經口投予。熟習此技藝之人士將了解特定投予途徑之優點。

[0356] 利用該等化合物之給藥方案係根據各種因素選擇，其包括病患類型、物種、年齡、體重、性別及醫療狀況、將被治療之病況的嚴重性、投予途徑、該病患之腎功能及肝功能、及將採用之特定化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。具有一般技藝之醫師或獸醫師可輕易地決定及開立用於預防、反制或停止該狀況之進展所需之藥物的有效量。

[0357] 用於調製及投予本發明所揭示之化合物之技術可參見 Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)。在一實施態樣中，本文所描述之化合物及彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝

物、多晶型物、類似物或衍生物係用於與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合之醫藥製劑。適當之醫藥上可接受之載劑包括惰性固體填料或稀釋劑及無菌水性或有機溶液。該化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物將以足以提供本文所述之範圍內之所欲劑量之量存在於該等醫藥組成物中。

[0358] 本文所使用之所有百分比及比例除非另有標記否則皆以重量計算。本發明之其他特徵及優點係顯見於不同的實施例。下述提供之實施例例示可用於實施本發明之不同的成分及方法。該等實施例不限制本申請專利之發明。根據本文所揭示之內容，本技藝人士可識別及採用可用於實施本發明之其他成分及方法。

實施例

[0359]

實施例 1：BTK 激酶活性檢測

[0360] 於 10% DMSO 中製備 10 倍所欲最終濃度之測試抑制劑和對照組 (CGI-1746、GDC-0834、PCI-32765、Dasatinib 及 R-406) 並將所製備之該等測試抑制劑和對照組以體積 2.5 μ l 加入至反應盤 (Corning 96 孔槽半區固體白色非結合表面盤) 之每個孔槽。令全長去活性 BTK 經檢測緩衝液 (50 mM Tris, pH 8.0, 0.02 mg/ml BSA, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 10% 甘油, 0.2 mM Na_3VO_4 , 1 mM

DTT, 0.1 mM β -甘油磷酸鹽及 0.2 mM NaF)稀釋並以體積 17.5 μ l 加入至每個孔槽以達於 25 μ l 反應物中最終濃度為 4 nM。於室溫下經 30 分鐘先期培育後，藉由加入經檢測緩衝液稀釋之活化混合物(5 μ l)以起始激酶反應，該活化混合物含有生物素化之 PLC γ 2 肽、DOPS/DOPC、PtdIns(3,4,5)P3 及 ATP 以達最終濃度為 100 nM 生物素化之 PLC γ 2、5.5 μ M DOPS、5.5 μ M DOPC、0.5 μ M PtdIns(3,4,5)P3 及 25 μ M ATP。令該盤於室溫下經培育 60 分鐘。於黑暗下藉由加入於檢測緩衝液中製備之中止/偵測混合物(10 μ l)以中止該反應，該中止/偵測混合物含有 EDTA 及 AlphaScreen™ 卵白素(streptavidin)供體和抗 pTYR100 接受體珠。最終濃度為 10 mM EDTA 及 500 ng/孔槽之 AlphaScreen™ (放大螢光近端均質檢測(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay))技術供體和接受體珠。令檢測盤於室溫和黑暗下經培育 60 分鐘且使用 Perkin Elmer Envision Multilabel 盤讀數計(激發波長 640 nm；發射波長 570 nm)對該盤讀數。

[0361]

實施例 2：BTKC481S 激酶活性檢測

[0362] 於 10% DMSO 中製備 10 倍所欲最終濃度之測試抑制劑和對照組(激酶抑制劑 Staurosporine)並將所製備之該等測試抑制劑和對照組以體積 2.5 μ l 加入至反應盤(Corning 96 孔槽半區固體白色非結合表面盤)之每個孔槽。令全長 BTKC481S 經檢測緩衝液(50 mM Tris, pH 8.0,

0.02 mg/ml BSA, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 10% 甘油, 1 mM DTT, 1 mM β -甘油磷酸鹽及 1 mM NaF) 稀釋並以體積 17.5 μl 加入至每個孔槽以達於 25 μl 反應物中最終濃度為 10 nM。於室溫下經 30 分鐘先期培育後，藉由加入經檢測緩衝液稀釋之活化混合物 (5 μl) 以起始激酶反應，該活化混合物含有生物素化之 $\text{PLC}\gamma 2$ 肽和 ATP 以達最終濃度為 125 nM 生物素化之 $\text{PLC}\gamma 2$ 和 60 μM ATP。令該盤於室溫下經培育 60 分鐘。於黑暗下藉由加入於檢測緩衝液中製備之中止/偵測混合物 (10 μl) 以中止該反應，該中止/偵測混合物含有 EDTA、激酶抑制劑 Staurosporine 及 AlphaScreen™ 卵白素 (streptavidin) 供體和抗 pTYR100 接受體珠。最終濃度為 15 mM EDTA、1 μM 激酶抑制劑 Staurosporine 及 500 ng/孔槽之 AlphaScreen™ (放大螢光近端均質檢測 (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)) 技術供體和接受體珠。令檢測盤於室溫和黑暗下經培育 60 分鐘且使用 Perkin Elmer Envision Multilabel 盤讀數計 (激發波長 640 nm；發射波長 570 nm) 對該盤讀數。

[0363]

實施例 3：抗增生檢測

[0364] 藉由 MTS 檢測測定細胞存活。簡言之，將細胞以 2,000-10,000 個細胞/孔槽塗覆於 96 孔槽盤，於完全生長培養基中經培養 24 小時並隨後經多種藥物和藥物組合處理達 72 小時。加入 MTS/PMS 並經培育 4 小時，隨後

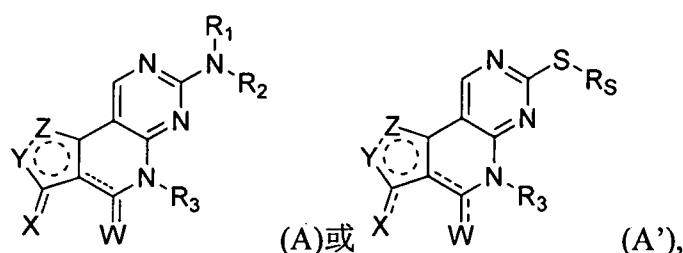
使用微量盤讀數計(吸收波長 490 nm)以評估細胞存活。令數據經未經處理之對照組標準化並使用微軟(Microsoft) Excel 軟體進行分析。

表 2：代表性化合物之生物活性

化合物編號	BTK IC ₅₀ (μM)	BTK (C481S) (抑制%)	MTS/TMD-8 (μM)	MTS/Rec-1 (μM)
14	0.24	92.8	4	4.3
210	0.14	73.3	7.1	6.8
219	0.036	96.6	2.2	19.3
223	0.038	98.2	11.3	6.2
229	0.034	99.2	1.4	2.6
342	0.011	101	0.7	2.6
343	0.014	100	0.6	1.4
345	0.0046	36.1	3.2	14.7
346	0.033	85.2	9.6	32
356	0.33	53.7	23	18.5
359	0.033	59	27	23.7

申請專利範圍

1. 一種式 A 或 A' 之化合物：



或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

W 當藉由雙鍵與環結構連接時係 O，且當藉由單鍵與環結構連接時係氫、未經取代之 C_1-C_6 烷基或經取代之 C_1-C_6 烷基，其中該烷基係任意地經一或多個基取代，每個該等基係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、 $N[(C_1-C_6)烷基]CO[(C_1-C_6)烷基]$ 、 $NHCO(C_1-C_6)烷基$ 、 $CON[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)烷基$ 或 CN；

X 當藉由雙鍵與環結構連接時係 O，且當藉由單鍵與環結構連接時係氫、未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、 OR_{X1} 或 $NR_{X2}R_{X3}$ ，其中該烷基係任意地經一或多個基取代，每個該等基係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、CN 或 OCF_3 ；

R_{X1} 、 R_{X2} 及 R_{X3} 係各別獨立選自氫、未經取代之 C_1-C_6 烷基、經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_6-C_{10} 芳基或經取代之 C_6-C_{10} 芳基，其中該烷基或芳基係任意地經一或

多個 R_{X4} 取代；

每個 R_{X4} 係獨立選自鹵素、SH、OH、NO₂、NH₂、N[(C₁-C₆)烷基]₂、NH(C₁-C₆)烷基、CN、OCF₃、C₁-C₆ 烷基或未經取代之 C₁-C₆ 烷基；

Y 和 Z 係各別獨立選自 N 或 NR_{N2}；

R_{N2} 係選自氫或未經取代之 C₁-C₆ 烷基；

R₁ 和 R₂ 係各別獨立選自氫、未經取代之 C₁-C₆ 烷基、經取代之 C₁-C₆ 烷基、未經取代之 C₂-C₆ 烯基、經取代之 C₂-C₆ 烯基或(CH₂)₀₋₃-T₁，其中該烷基或烯基係任意地經一或多個 R₄ 取代；

或 R₁ 和 R₂ 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、或包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該雜環係任意地經一或多個 R₆ 取代；

T₁ 係選自未經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環、未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜芳基，其中該環烷基、雜環、芳基或雜芳基係任意地經一或多個

R₄ 取代；

R₃ 係選自未經取代之 C₁-C₆ 烷基、經取代之 C₁-C₆ 烷基、未經取代之 C₂-C₆ 烯基、經取代之 C₂-C₆ 烯基、未經取代之 C₆-C₁₅ 芳基、經取代之 C₆-C₁₅ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜芳基、未經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該烷基、烯基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環係任意地經一或多個 R₉ 取代；

每個 R₄ 係獨立選自鹵素、SH、OH、NO₂、NH₂、N[(C₁-C₆) 烷基]₂、NH(C₁-C₆) 烷基、CN、OCF₃、CF₃、CH₂F、CHF₂、COOH、SO₂NH₂、C₁-C₆ 烷氧基、C₆-C₁₀ 芳氧基、未經取代之 C₁-C₆ 烷基、未經取代之 C₂-C₆ 烯基、未經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜芳基、未經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、

O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該芳基、雜芳基、環烷基或雜環係任意地經一或多個 R_5 取代；

每個 R_5 係獨立選自鹵素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳氧基或未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基；

每個 R_6 係獨立選自未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代之 C_2 - C_6 烯基、經取代之 C_2 - C_6 烯基、未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜芳基，其中該烷基、烯基、芳基及雜芳基係任意地經一或多個 R_7 取代；

每個 R_7 係獨立選自未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基或經取代之 C_6 - C_{10} 芳基，其中該芳基係任意地經一或多個 R_8 取代；

每個 R_8 係獨立選自鹵素、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、CN、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、或未經取代之 C_2 - C_6 烯基；

每個 R_9 係獨立選自未經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、鹵素、OH、 NO_2 、 $COOH$ 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、 OCF_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、CN、未經取代之 C_1 - C_6 烷基、經取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代之 C_2 - C_6 烯基、未經取代之 C_3 - C_{10} 環烷基、包含 1 或

2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳氧基或 $S(C_1-C_6)$ 烷基，其中該烷基或芳基係任意地經一或多個 R_{10} 取代；

每個 R_{10} 係獨立選自鹵素、OH、 NO_2 、 $COOH$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 C_1-C_6 烷氧基、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳氧基、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、未經取代之 C_6-C_{10} 芳基、CN、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基)、 $N[(C_1-C_6)]_2$ 、 $NHC(O)O-Q-T$ 或 $NHC(O)-Q-T$ ；

Q 係 $(CH_2)_{0-6}$ ；

T 係選自鹵素、OH、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $NHC(O)(C_1-C_6)$ 烷基、未經取代之 C_6-C_{10} 芳基、經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜芳基、未經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜環、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的經取代之雜環，其中該芳基、環烷基、雜芳基或雜環係任意地經一或多個 R_{12} 取代；

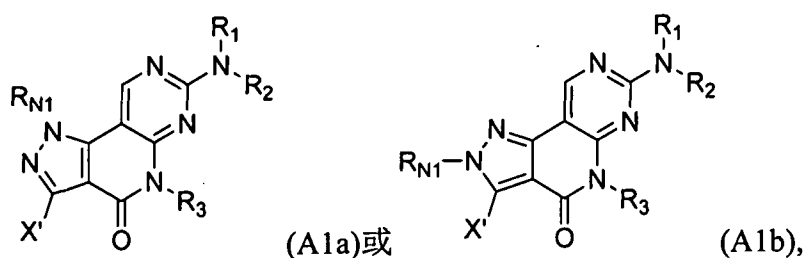
每個 R_{12} 係獨立選自鹵素、OH、 NO_2 、未經取代之 C_1-C_6 烷基、 CF_3 、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳氧

基、CN、NH₂、NH(C₁-C₆ 烷基)或 N[(C₁-C₆ 烷基)]₂；且

R_S 係氫或未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷基。

2. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係式 A 或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。

3. 如請求項 2 之化合物，其中該化合物係式 A1a 或 A1b：



或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

R_{N1} 係選自氫或未經取代之 C₁-C₆ 烷基；且

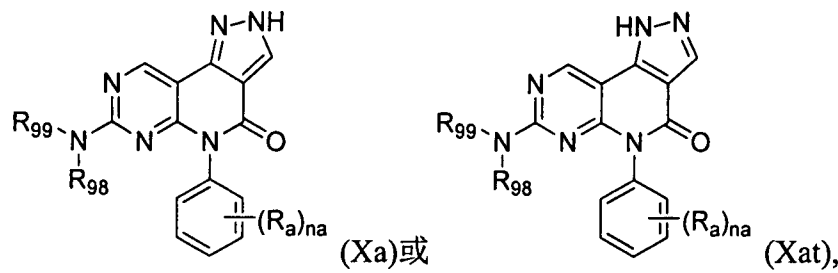
X'係選自氫、未經取代之 C₁-C₆ 烷基、經取代之 C₁-C₆ 烷基、OR_{X1} 或 NR_{X2}R_{X3}，其中該烷基係任意地經一或多個基取代，每個該等基係獨立選自鹵素、SH、OH、NO₂、NH₂、N[(C₁-C₆) 烷基]₂、NH(C₁-C₆) 烷基、CN 或 OCF₃。

4. 如請求項 3 之化合物，其中 X'係氫、未經取代之 C₁-C₆ 烷基、或 NR_{X2}R_{X3}。

5. 如請求項 4 之化合物，其中 R_{X2} 和 R_{X3} 係各別獨立選自氫或未經取代之 C₁-C₆ 烷基。

6. 如請求項 3 之化合物，其中 R₃ 係未經取代或經取代之 C₆-C₁₅ 芳基。

7. 如請求項 6 之化合物，其中該化合物係式 Xa 或 Xat：



或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

na 係選自 0、1、2、3、4 或 5；

R_a 係選自 鹵素、OH、硝基、NH₂、NH[(C₁-C₆)烷基]、N[(C₁-C₆)烷基]₂、未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷基、未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環、NHC(O)R_t、NHC(O)OR_t 或 NHC(O)NHR_t；

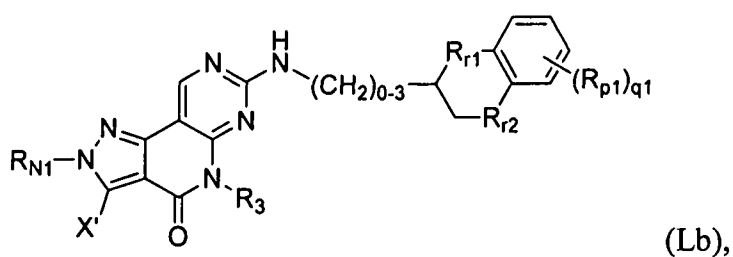
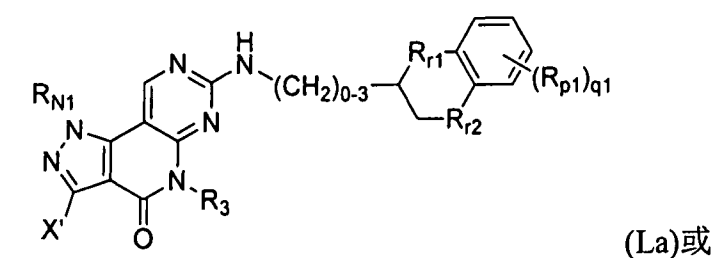
R_t 係選自未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷基、未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之

雜原子的未經取代或經取代之雜環；

R_{98} 和 R_{99} 係各別獨立選自氫、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、或 $(CH_2)_{0-3}-T_1$ ，或 R_{98} 和 R_{99} 及與彼等連接之氮原子一起形成包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環；且

T_1 係選自包含 1、2 或 3 個 5 或 6 員環之未經取代或經取代之 C_6-C_{15} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環。

8. 如請求項 3 之化合物，其中該化合物係式 La 或 Lb：



或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

R_{r1} 和 R_{r2} 係各別獨立選自 O 或 NR_{13} ；

q_1 係 0、1、2、3 或 4；

每個 R_{p1} 係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 、CN、 OCF_3 、 C_1-C_6 烷氧基或未經取代之 C_1-C_6 烷基；且

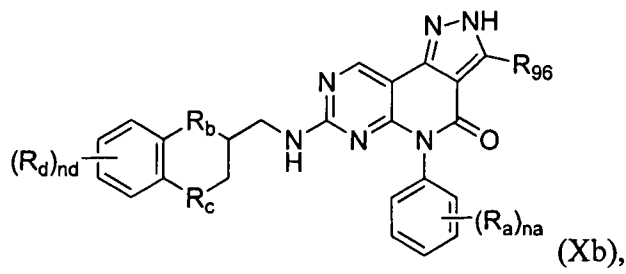
R_{13} 係選自氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基。

9. 如請求項 8 之化合物，其中 X' 係氫、未經取代之 C_1-C_6 烷基、或 $NR_{X2}R_{X3}$ 。

10. 如請求項 9 之化合物，其中 R_{X2} 和 R_{X3} 係各別獨立選自氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基。

11. 如請求項 8 之化合物，其中 R_3 係未經取代或經取代之 C_6-C_{15} 芳基。

12. 如請求項 3 之化合物，其中該化合物係式 Xb：



或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

R_a 係選自鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $NH[(C_1-C_6)烷基]$ 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O

或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環、 NHC(O)R_t 、 NHC(O)OR_t 或 NHC(O)NHR_t ；

R_t 係選自未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、未經取代或經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基、未經取代或經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環；

R_b 和 R_c 係各別獨立選自 NR_{xb} 、 CHR_{xb} 、O 或 S；

R_{xb} 係選自氫或未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

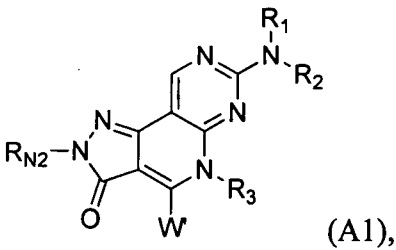
R_d 係選自鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $\text{NH}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]$ 、 $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$ 、未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未經取代或經取代之 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環、 NHC(O)R_t 、 NHC(O)OR_t 或 C(O)NHR_t ；

R_{96} 係選自氫、未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、OH、 NH_2 、 $\text{NH}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]$ 或 $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}]_2$ ；

n_a 係選自 0、1、2、3、4 或 5；且

n_d 係選自 0、1、2、3 或 4。

13. 如請求項 2 之化合物，其中該化合物係式 A1：

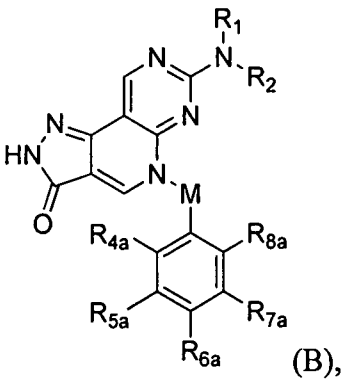


或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

R_{N2} 係選自氫或未經取代之 C_1 - C_6 烷基；且

W' 係選自氫、未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代之 C_1 - C_6 烷基，其中該烷基係任意地經一或多個基取代，每個該等基係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)烷基$ 或 CN。

14. 如請求項 13 之化合物，其中該化合物係式 B：



或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物，其中

M 係獨立選自單鍵、未經取代之 C_1 - C_6 烷基或經取代之 C_1 - C_6 烷基，其中該烷基係任意地經 R_{10} 取代；

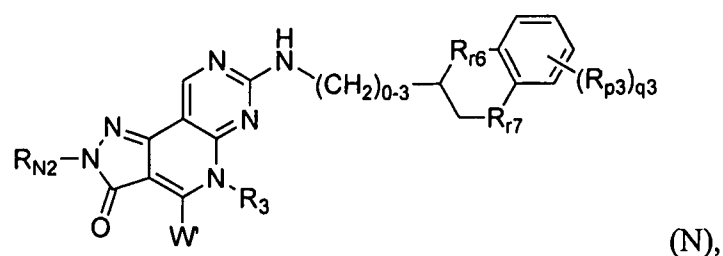
每個 R_{10} 係獨立選自鹵素、未經取代之 C_1 - C_3 烷基、或 OH；

R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_{6a} 、 R_{7a} 及 R_{8a} 係各別獨立選自氫、鹵

素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代之 C_6-C_{10} 芳基、經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代之雜芳基、OH、 NO_2 、 $COOH$ 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、 CF_3 、 CH_2F 、 CF_2H 、CN、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_2-C_6 烯基、未經取代之 C_3-C_8 環烷基、或 $S(C_1-C_6\text{烷基})$ ，其中該芳基係任意地經 R_{11} 取代；且

每個 R_{11} 係選自 CN、 OCF_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CF_2H 、鹵素、 C_1-C_6 烷氧基、未經取代之 C_1-C_6 烷基、 $S(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、未經取代之 C_6-C_{10} 芳基、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 或 $NH(C_1-C_6)\text{烷基}$ 。

15. 如請求項 3 之化合物，其中該化合物係式 N：



其中

R_{N2} 係選自氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基；

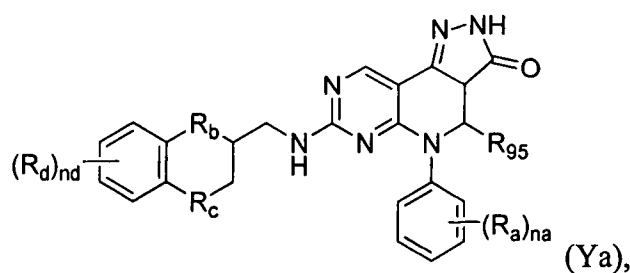
R_{r6} 和 R_{r7} 係各別獨立選自 O 或 NR_{13} ；

q_3 係 0、1、2、3 或 4；

每個 R_{p3} 係獨立選自鹵素、SH、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $N[(C_1-C_6)\text{烷基}]_2$ 、 $NH(C_1-C_6)\text{烷基}$ 、CN、 OCF_3 、 C_1-C_6 烷氧基或未經取代之 C_1-C_6 烷基；且

R_{13} 係選自氫或未經取代之 C_1-C_6 烷基。

16. 如請求項 15 之化合物，其中該化合物係式 Ya：



其中

na 係選自 0、1、2、3、4 或 5；

R_a 係選自 鹵素、OH、硝基、NH₂、NH[(C₁-C₆)烷基]、N[(C₁-C₆)烷基]₂、未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷基、未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環、NHC(O)R_t、NHC(O)OR_t 或 NHC(O)NHR_t；

R_t 係選自未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷基、未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳氧基、未經取代或經取代之 C₆-C₁₀ 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C₃-C₁₀ 環烷基、或包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環；

R_b 和 R_c 係各別獨立選自 NR_{xb}、CHR_{xb}、O 或 S；

R_{xb} 係選自氫或未經取代或經取代之 C₁-C₆ 烷基；

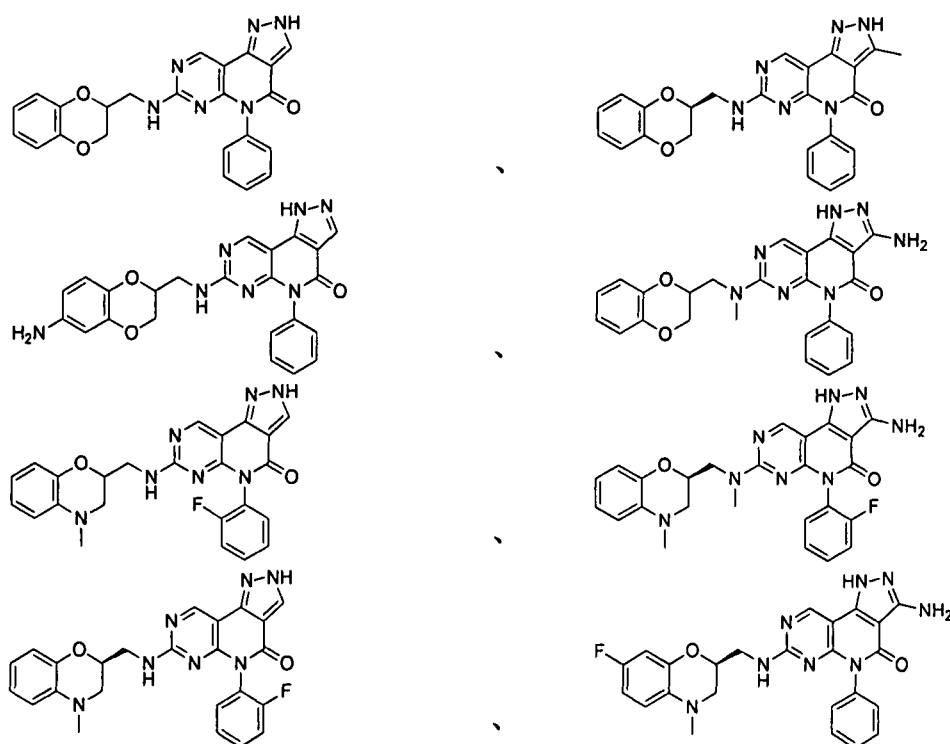
R_d 係選自鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $NH[(C_1-C_6)烷基]$ 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 、未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代之 C_6-C_{10} 芳基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之 C_3-C_{10} 環烷基、包含 1 或 2 個 5 或 6 員環和 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子的未經取代或經取代之雜環、 $NHC(O)R_t$ 、 $NHC(O)OR_t$ 或 $C(O)NHR_t$ ；

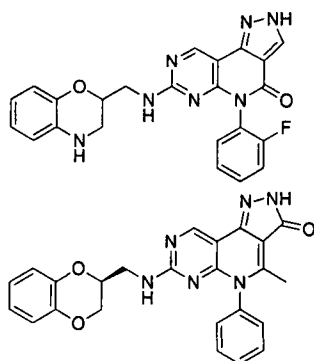
R_{95} 係選自氫、鹵素、OH、硝基、 NH_2 、 $NH[(C_1-C_6)烷基]$ 、 $N[(C_1-C_6)烷基]_2$ 或未經取代或經取代之 C_1-C_6 烷基；

na 係選自 0、1、2、3、4 或 5；且

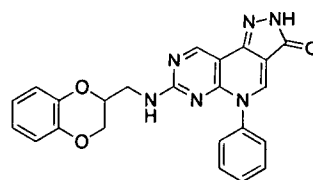
nd 係選自 0、1、2、3 或 4。

17. 如請求項 2 之化合物，其係選自下述化合物：





,



及

,

或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物。

18. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物及醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

19. 一種如請求項 1 之化合物或彼之藥學上可接受之鹽、互變異構體、前藥、溶劑化物、代謝物、多晶型物、類似物或衍生物於製備藥物之用途，該藥物係用於治療個體之細胞增生性疾病。

20. 如請求項 19 之用途，其中該細胞增生性疾病係癌症。