



(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 201418243 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：102138303

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/15

歐洲專利局

12192855.0

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：盧津 尤利奇 LUCKING, ULRICH (DE)；波恩克 尼爾斯 BOHNKE, NIELS (DE)；舒爾茨 阿恩 SCHOLZ, ARNE (DE)；里恩那 飛利浦 LIENAU, PHILIP (DE)；希梅斯特 傑爾哈德 SIEMEISTER, GERHARD (DE)；波默 沃夫 BOMER, ULF (DE)；科斯蒙德 德克 KOSEMUND, DIRK (DE)；鮑爾曼 羅夫 BOHLMANN, ROLF (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 159 頁

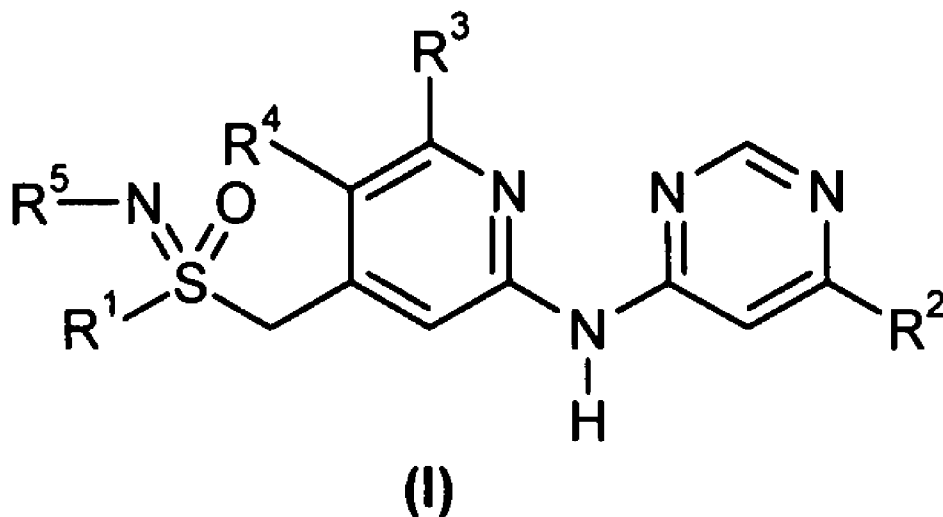
(54)名稱

含有磺醯亞胺基團之N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-胺衍生物

N-(PYRIDIN-2-YL)PYRIMIDIN-4-AMINE DERIVATIVES CONTAINING A SULFOXIMINE GROUP

(57)摘要

本發明係關於如本文所闡述並定義之通式(I)之含有磺醯亞胺基團的二取代 N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-胺衍生物及其製備方法、其用於治療及/或預防病症(特定言之過度增殖性病症及/或病毒引起之傳染病及/或心血管疾病)之用途。本發明進一步係關於可用於製備該等通式(I)化合物之中間體化合物。





(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 201418243 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：102138303

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/15

歐洲專利局

12192855.0

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：盧津 尤利奇 LUCKING, ULRICH (DE)；波恩克 尼爾斯 BOHNKE, NIELS

(DE)；舒爾茨 阿恩 SCHOLZ, ARNE (DE)；里恩那 飛利浦 LIENAU, PHILIP

(DE)；希梅斯特 傑爾哈德 SIEMEISTER, GERHARD (DE)；波默 沃夫 BOMER,

ULF (DE)；科斯蒙德 德克 KOSEMUND, DIRK (DE)；鮑爾曼 羅夫

BOHLMANN, ROLF (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 159 頁

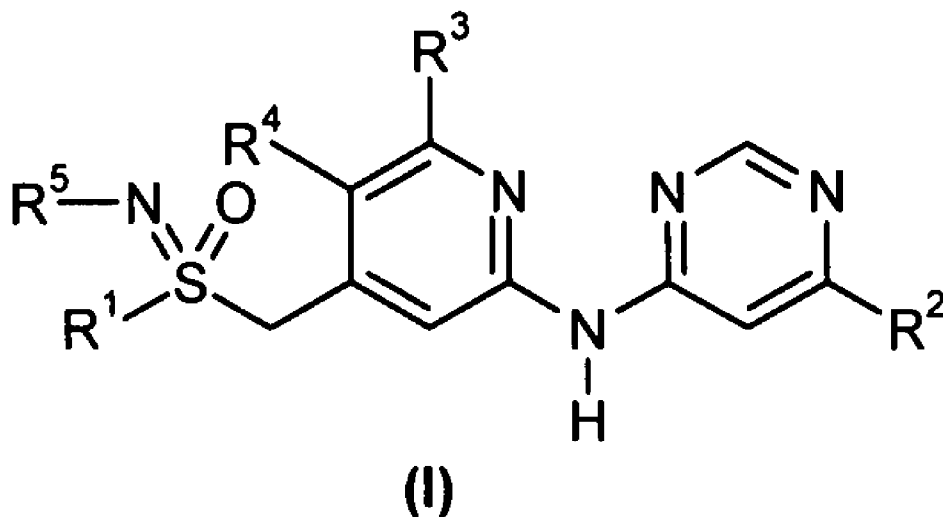
(54)名稱

含有磺醯亞胺基團之N-(吡啶-2-基)嘓啶-4-胺衍生物

N-(PYRIDIN-2-YL)PYRIMIDIN-4-AMINE DERIVATIVES CONTAINING A SULFOXIMINE GROUP

(57)摘要

本發明係關於如本文所闡述並定義之通式(I)之含有磺醯亞胺基團的二取代 N-(吡啶-2-基)嘓啶-4-胺衍生物及其製備方法、其用於治療及/或預防病症(特定言之過度增殖性病症及/或病毒引起之傳染病及/或心血管疾病)之用途。本發明進一步係關於可用於製備該等通式(I)化合物之中間體化合物。



發明摘要

※ 申請案號： | 0 2 1 3 8 3 0 3

※ 申請日： 102.10.23

※IPC 分類：C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

含有磺醯亞胺基團之N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-胺衍生物

N-(PYRIDIN-2-YL)PYRIMIDIN-4-AMINE DERIVATIVES
CONTAINING A SULFOXIMINE GROUP

○ 【中文】

本發明係關於如本文所闡述並定義之通式(I)之含有磺醯亞胺基團的二取代N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-胺衍生物及其製備方法、其用於治療及/或預防病症(特定言之過度增殖性病變及/或病毒引起之傳染病及/或心血管疾病)之用途。本發明進一步係關於可用於製備該等通式(I)化合物之中間體化合物。

【英文】

○ The present invention relates to disubstituted N-(pyridin-2-yl)pyrimidin-4-amine derivatives containing a sulfoximine group of general formula (I) as described and defined herein, and methods for their preparation, their use for the treatment and/or prophylaxis of disorders, in particular of hyperproliferative disorders and/or virally induced infectious diseases and/or of cardiovascular diseases. The invention further relates to intermediate compounds useful in the preparation of said compounds of general formula (I).

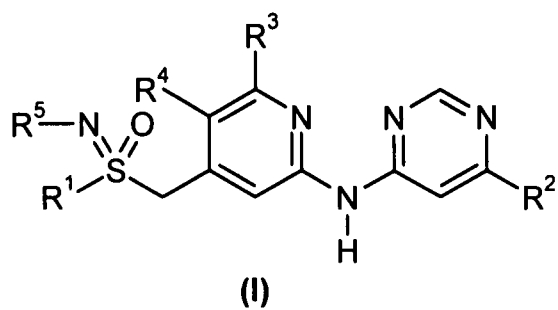
【代表圖】

【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】：



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】

含有磺醯亞胺基團之N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-胺衍生物

N-(PYRIDIN-2-YL)PYRIMIDIN-4-AMINE DERIVATIVES

CONTAINING A SULFOXIMINE GROUP

本發明係關於如本文所闡述並定義之通式(I)之含有磺醯亞胺基團的二取代N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-胺衍生物及其製備方法、其用於治療及/或預防病症、尤其過度增殖性病症及/或病毒引起之傳染病及/或心血管疾病之用途。本發明進一步關於可用於製備該等通式(I)化合物之中間體化合物。

細胞週期蛋白依賴性激酶(CDK)蛋白家族係由細胞分裂週期(細胞週期CDK)之關鍵調控劑成員及具有其他功能之成員組成，該等關鍵調控劑成員參與基因轉錄(轉錄CDK)之調控。CDK需要活化與調控細胞週期蛋白亞單位之結合。細胞週期CDK CDK1/細胞週期蛋白B、CDK2/細胞週期蛋白A、CDK2/細胞週期蛋白E、CDK4/細胞週期蛋白D及CDK6/細胞週期蛋白D依序活化以驅動細胞進入並通過細胞分裂週期。轉錄CDK CDK9/細胞週期蛋白T及CDK7/細胞週期蛋白H經由磷酸化羧基端結構域(CTD)調控RNA聚合酶II之活性。正向轉錄因子b(P-TEFb)係CDK9與四種細胞週期蛋白伴侶細胞週期蛋白T1、細胞週期蛋白K、細胞週期蛋白T2a或T2b中之一者之異源二聚體。

而CDK9 (NCBI基因庫基因ID 1025)僅參與轉錄調控，CDK7作為CDK活化激酶(CAK)另外參與細胞週期調控。

藉助RNA聚合酶II之基因轉錄係藉由在啟動子區域處組裝前起始複合物並藉助CDK7/細胞週期蛋白H磷酸化CTD之Ser 5及Ser 7來起

始。對於基因之大部分片段，RNA聚合酶II在其沿DNA模板移動20-40個核苷酸後終止mRNA轉錄。此RNA聚合酶II之啓動子近端暫停係由負向延伸因子介導且識別爲調控因應多種刺激物之快速誘導基因表現之主要控制機制(Cho等人，Cell Cycle 9, 1697, 2010)。P-TEFb主要參與克服RNA聚合酶II之啓動子近端暫停並藉由磷酸化CTD之Ser2以及使負向延伸因子磷酸化並失活來轉換成生產性延伸狀態。

P-TEFb自身之活性係由若干機制來調控。約一半細胞P-TEFb存於與7SK小核RNA (7SK snRNA)、La相關蛋白7 (LARP7/PIP7S)及六亞甲基雙乙醯胺可誘導蛋白1/2 (HEXIM1/2，He等人，Mol Cell 29, 588, 2008)之無活性複合物中。其餘一半P-TEFb存在於含有布羅莫結構域(bromodomain)蛋白Brd4之活性複合物中(Yang等人，Mol Cell 19, 535, 2005)。Brd4經由與乙醯化組蛋白相互作用將P-TEFb募集至準備用於基因轉錄之染色質區域。P-TEFb經由交替與其正向及負向調控劑相互作用維持功能平衡：結合至7SK snRNA複合物之P-TEFb代表可根據細胞轉錄及細胞增殖之要求來釋放活性P-TEFb之庫(Zhou及Yik，Microbiol Mol Biol Rev 70, 646, 2006)。此外，P-TEFb之活性係由包含磷酸化/去磷酸化、泛素化及乙醯化在內之轉錄後修飾來調控(綜述於Cho等人，Cell Cycle 9, 1697, 2010中)。

P-TEFb異源二聚體之CDK9激酶活性之活性失調與諸如過度增殖性疾病(例如癌症)、病毒引起之傳染病或心血管疾病等多種人類病理學環境相關：

癌症被視爲由增殖與細胞死亡(凋亡)之失衡介導之過度增殖性病。高含量之抗凋亡Bcl-2-家族蛋白發現於多種人類腫瘤中並導致腫瘤細胞存活期延長及療法抗性。顯示抑制P-TEFb激酶活性降低RNA聚合酶II之轉錄活性，從而減少短壽命抗凋亡蛋白、尤其Mcl-1及XIAP，使腫瘤細胞重新獲得經受凋亡之能力。眾多種與轉型之腫瘤

表型相關之其他蛋白質(例如Myc、NF- κ B反應性基因轉錄本、有絲分裂激酶)為短壽命蛋白質或由對P-TEFb抑制介導之RNA聚合酶II活性降低敏感之短壽命轉錄本來編碼(綜述於Wang及Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008中)。

許多病毒依賴於宿主細胞之轉錄機構來轉錄其自身基因組。在HIV-1之情形下，RNA聚合酶II被募集至病毒LTR內之啟動子區域。病毒轉錄活化子(Tat)蛋白結合至初生病毒轉錄本並藉由募集P-TEFb來克服啟動子近端RNA聚合酶II暫停，該P-TEFb繼而促進轉錄延伸。此外，Tat蛋白藉由替代7SK snRNA複合物內之P-TEFb抑制蛋白HEXIM1/2來增加活性P-TEFb之分數。最新數據已顯示，在對宿主細胞無細胞毒性之激酶抑制劑濃度下，抑制P-TEFb之激酶活性足以阻斷HIV-1複製(綜述於Wang及Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008中)。類似地，已報導諸如B-細胞癌症相關愛潑斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)等其他病毒藉助病毒蛋白質募集P-TEFb，其中核抗原EBNA2蛋白與P-TEFb (Bark-Jones等人, Oncogene, 25, 1775, 2006)及人類1型T-淋巴球病毒(HTLV-1)相互作用，其中轉錄活化子Tax募集P-TEFb (Zhou等人, J Virol. 80, 4781, 2006)。

心肥大、心臟對機械過載及壓力之適應性反應(血流應力，例如高血壓、心肌梗塞)可長期導致心臟衰竭及死亡。顯示，心肥大與心肌細胞中增加的轉錄活性及RNA聚合酶II CTD磷酸化相關。發現P-TEFb係藉由與無活性7SK snRNA/HEXIM1/2複合物離解來活化。該等發現表明P-TEFb激酶活性之藥理學抑制作為治療心肥大之治療方式(綜述於Dey等人, Cell Cycle 6, 1856, 2007中)。

總而言之，多條證據表明，選擇性抑制P-TEFb異源二聚體(=CDK9與四種細胞週期蛋白伴侶細胞週期蛋白T1、細胞週期蛋白K、細胞週期蛋白T2a或T2b中之一者)之CDK9激酶活性代表用於治療諸如

癌症、病毒疾病及/或心臟疾病等疾病之創新方式。CDK9屬於至少13種密切相關激酶之家族，其中細胞週期CDK之亞群滿足調控細胞增殖之多重作用。因此，預期細胞週期CDK（例如CDK1/細胞週期蛋白B、CDK2/細胞週期蛋白A、CDK2/細胞週期蛋白E、CDK4/細胞週期蛋白D、CDK6/細胞週期蛋白D）與CDK9之共抑制影響諸如腸黏膜、淋巴及造血器官以及生殖器官等正常增殖組織。為最大化CDK9激酶抑制劑之治療區間，需要對CDK9具有高選擇性之分子。

CDK抑制劑以及CDK9抑制劑通常闡述於眾多不同公開案中：

WO2008129070及WO2008129071二者闡述通常作為CDK抑制劑之2,4二取代胺基嘧啶。其亦斷言，該等化合物中之一些可分別用作CDK9選擇性抑制劑（WO2008129070）及CDK5抑制劑（WO2008129071），但未呈現特定CDK9 IC_{50} （WO2008129070）或CDK5 IC_{50} （WO2008129071）數據。該等化合物在嘧啶核心之5位不含氟原子。

WO2008129080揭示4,6二取代胺基嘧啶且證實該等化合物顯示針對諸如CDK1、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6及CDK9等多種蛋白質激酶之蛋白質激酶活性之抑制效應，對CDK9抑制較佳（實例80）。

WO2005026129揭示4,6二取代胺基嘧啶且證實該等化合物顯示針對多種蛋白質激酶、尤其CDK2、CDK4及CDK9之蛋白質激酶活性之抑制效應。

WO2011116951揭示作為選擇性CDK9抑制劑之經取代三吡啉衍生物。

WO2012117048揭示作為選擇性CDK9抑制劑之二取代三吡啉衍生物。

WO2012117059揭示作為選擇性CDK9抑制劑之二取代吡啶衍生物。

WO2012143399揭示作為選擇性CDK9抑制劑之經取代4-芳基-N-苯基-1,3,5-三吡啶-2-胺。

對應於US2004116388A1、US7074789B2及WO2001025220A1之EP1218360 B1闡述作為激酶抑制劑之三吡啶衍生物，但並未揭示有效或選擇性CDK9抑制劑。

WO2008079933揭示胺基吡啶及胺基嘧啶衍生物及其作為CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8或CDK9抑制劑之用途。

WO2011012661闡述可用作CDK抑制劑之胺基吡啶衍生物。

WO2011026917揭示作為CDK9之抑制劑之源自經取代4-苯基吡啶-2-胺之羧醯胺。

WO2012066065揭示作為CDK9之抑制劑之苯基-雜芳基胺。相對於其他CDK亞型對CDK9之選擇性較佳，然而所揭示CDK抑制數據限於CDK9。未揭示附接至嘧啶核心C4位之二環系統。在附接至嘧啶核心之C4之基團內，可認為涵蓋烷氧基苯基，但並未提出特徵在於附接至嘧啶環C5之氟原子及嘧啶C2處之苯胺之特定取代模式，其特徵為在間位經取代之磺醯基-亞甲基。實例中所顯示化合物之特徵通常在於經取代環烷基R¹而非苯基。

WO2012066070揭示作為CDK9之抑制劑之3-(胺基芳基)-吡啶化合物。二芳基核心必須由兩個雜芳族環組成。

WO2012101062揭示作為CDK9之抑制劑之特徵在於2-胺基吡啶核心之經取代二雜芳基化合物。二芳基核心必須由兩個雜芳族環組成。

WO2012101063揭示作為CDK9之抑制劑之源自經取代4-(雜芳基)-吡啶-2-胺之羧醯胺。

WO 2012101064揭示作為CDK9之抑制劑之N-醯基嘧啶二芳基化合物。

WO 2012101065揭示作為CDK9之抑制劑之嘧啶二芳基化合物。二芳基核心必須由兩個雜芳族環組成。

WO 2012101066揭示作為CDK9之抑制劑之嘧啶二芳基化合物。附接至雜芳族核心之胺基之取代 R^1 限於非芳族基團，但不涵蓋經取代苯基。此外，二芳基核心必須由兩個雜芳族環組成。

WO 2013037896揭示作為CDK9之選擇性抑制劑之二取代5-氟嘧啶。

WO 2013037894揭示作為CDK9之選擇性抑制劑之含有磺醯亞胺基團之二取代5-氟嘧啶衍生物。

Wang等人(Chemistry & Biology 17, 1111-1121, 2010)闡述2-苯胺基-4-(噻唑-5-基)嘧啶轉錄CDK抑制劑，其在動物模型中顯示抗癌活性。

WO2004009562揭示經取代三吡激酶抑制劑。對於所選化合物，呈現CDK1及CDK4測試數據，但並未呈現CDK9數據。

WO2004072063闡述作為諸如ERK2、GSK3、PKA或CDK2等蛋白質激酶之抑制劑之經雜芳基(嘧啶、三吡)取代之吡咯。

WO2010009155揭示作為組蛋白去乙醯酶及/或細胞週期蛋白依賴性激酶(CDK)之抑制劑之三吡及嘧啶衍生物。闡述所選化合物CDK2測試數據。

WO2003037346 (對應於US7618968B2、US7291616B2、US2008064700A1、US2003153570A1)係關於芳基三吡及其用途，包含抑制溶血磷脂酸醯基轉移酶 β (LPAAT- β)活性及/或諸如腫瘤細胞等細胞之增殖。

WO2005037800揭示作為VEGFR及CDK激酶、尤其VEGFR2、CDK1及CDK2之抑制劑之經磺醯亞胺取代之苯胺基-嘧啶，該等經磺醯亞胺取代之苯胺基-嘧啶不具有直接結合至嘧啶環之芳族環但具有

直接結合至苯胺基團之磺醯亞胺基團。未揭示CDK9數據。

WO2008025556闡述具有嘧啶核心之胺甲醯基亞磺醯亞胺，其可用作激酶抑制劑。未呈現CDK9數據。未例示具有氟嘧啶核心之分子。

WO2002066481闡述作為細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑之嘧啶衍生物。未提及CDK9且未呈現CDK9數據。

WO2008109943係關於苯基胺基吡(嘧)啶化合物及其作為激酶抑制劑、具體而言作為JAK2激酶抑制劑之用途。特定實例主要集中在具有嘧啶核心之化合物。

WO2009032861闡述作為JNK激酶抑制劑之經取代嘧啶基胺。特定實例主要集中在具有嘧啶核心之化合物。

WO2011046970係關於作為TBKL及/或IKK ϵ 之抑制劑之胺基-嘧啶化合物。特定實例主要集中在具有嘧啶核心之化合物。

WO2012142329係關於作為TBKL及/或IKK ϵ 之抑制劑之胺基-嘧啶化合物。

WO2012139499揭示作為多種蛋白質激酶之抑制劑之經脲取代之苯胺基-嘧啶。

儘管存在已知多種CDK抑制劑之事實，但業內仍需要選擇性CDK9抑制劑用於治療諸如過度增殖性疾病、病毒疾病及/或心臟疾病等疾病，該等選擇性CDK9抑制劑提供一或多個優於自先前技術已知之化合物之優點，例如：

- 經改良之活性及/或功效
- 根據各別治療需要之有益激酶選擇性特徵
- 經改良之負效應特徵，例如較少不希望負效應、較低負效應強度或經由例如減少碳酸酐酶之抑制降低(細胞)毒性
- 經改良之物理化學性質，例如於水體液及水性調配物中之溶

解度，用於例如靜脈內投與

- 經改良之藥物動力學性質，允許用於例如劑量減少或較容易之投藥方案

- 較容易之藥物物質製造，其係藉由例如較短合成途徑或較容易之純化來實施。

本發明之具體目標係提供CDK9激酶抑制劑，與自先前技術已知之化合物相比，其顯示與對CDK2/細胞週期蛋白E之選擇性相比對CDK9/細胞週期蛋白T1增加的選擇性。

本發明之另一目標係提供CDK9激酶抑制劑，與自先前技術已知之化合物相比，其顯示抑制CDK9活性之效能增加(藉由CDK9/細胞週期蛋白T1之較低IC₅₀值展示)。

本發明之另一目標係提供CDK9激酶抑制劑，與自先前技術已知之化合物相比，其顯示在高ATP濃度下抑制CDK9活性之效能增加。

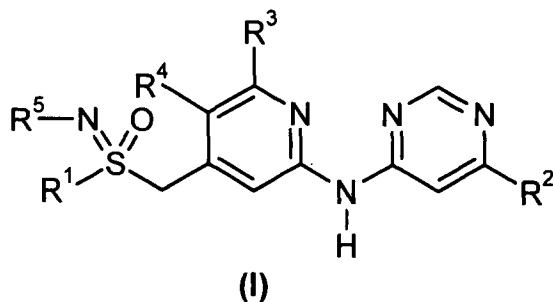
本發明之另一目標係提供CDK9激酶抑制劑，與自先前技術已知之化合物相比，其顯示在諸如HeLa等腫瘤細胞系中之經改良抗增殖活性。

此外，本發明之目標亦係提供CDK9激酶抑制劑，與自先前技術已知之化合物相比，其對CDK9/細胞週期蛋白T1比對CDK2/細胞週期蛋白E具有高度選擇性，及/或與自先前技術已知之化合物相比，其顯示抑制CDK9活性之效能增加及/或其顯示在諸如HeLa等腫瘤細胞系中之經改良抗增殖活性及/或其顯示在ATP濃度下抑制CDK9活性之效能增加。

【圖式簡單說明】

無

本發明係關於通式(I)化合物

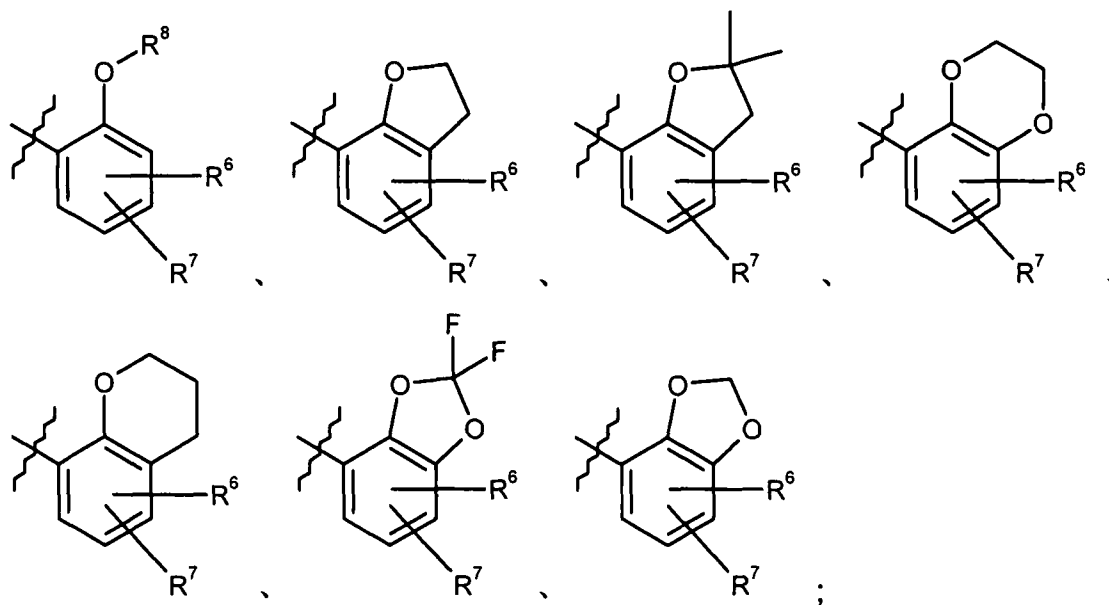


其中

R^1 代表選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基、苯基-C₁-C₃-烷基-或雜芳基-C₁-C₃-烷基-，

其中該基團視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：羥基、氰基、鹵素、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂；

R^2 代表選自以下之基團



R^3 、 R^4 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、-C(O)R⁹、-

C(O)OR^9 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{P(O)(OR}^{12})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP(OR}^{12})_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-環烷基-}$ 、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-環烷基-}$ 、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基-}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-氟烷氧基-}$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基-}$ 、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-氟烷氧基-}$ ；

R^8 代表選自以下之基團

a) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ ，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-氟烷氧基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基-}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-烯基-}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-炔基-}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-環烷基-}$ 、雜環基-、苯基、雜芳基，其中該 $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-環烷基-}$ 、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基-}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-氟烷氧基-}$ ；

b) $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-環烷基-}$ ，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-氟烷氧基-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-烷氧基-}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-烯基-}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-炔基-}$ ；

c) 雜環基-，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同

或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -烯基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -炔基-；

d) 苯基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-；

e) 雜芳基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-；

f) 苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-；

g) 雜芳基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-，其雜芳基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-；

h) $\text{C}_3\text{-C}_6$ -環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-，其 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -環烷基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-；

i) 雜環基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-，其雜環基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-

、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

R^9 代表選自以下之基團： C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該基團視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

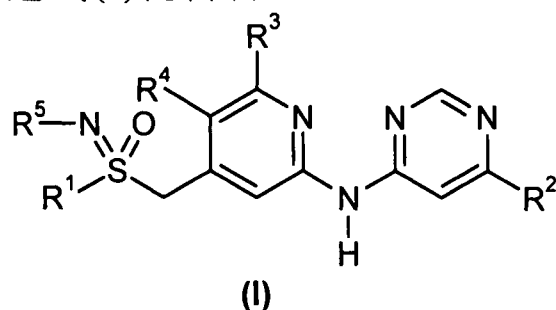
其中該 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-，或

R^{10} 及 R^{11} 連同其所附接之氮原子一起形成環胺；

R^{12} 代表選自以下之基團：氫、 C_1-C_4 -烷基或苄基，

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

本發明係關於通式(I)化合物



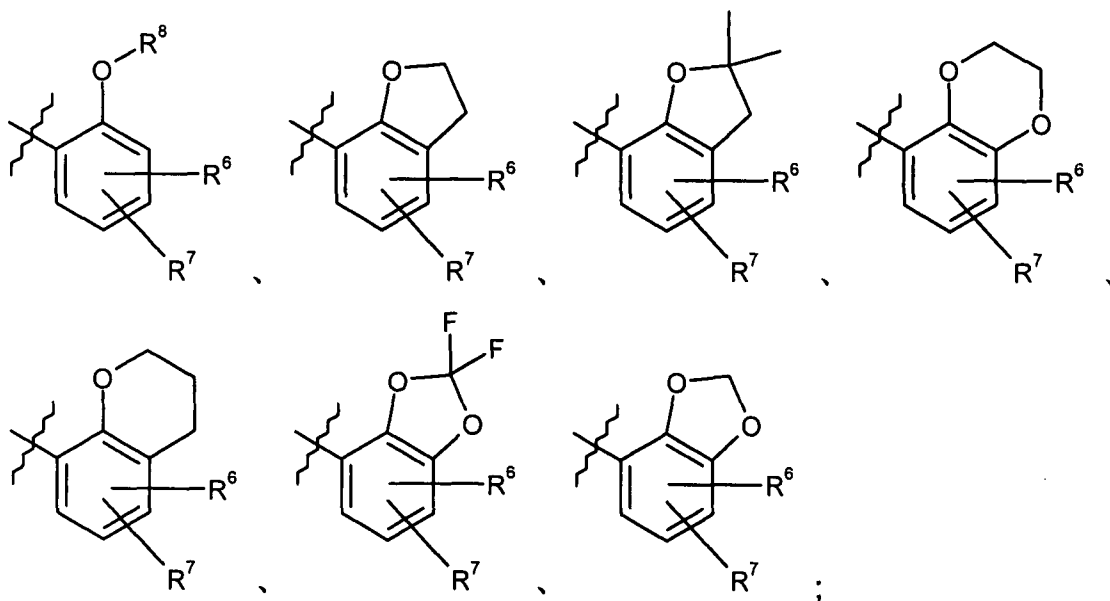
其中

R^1 代表選自以下之基團： C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環

基-、苯基、雜芳基、苯基- C_1 - C_3 -烷基-或雜芳基- C_1 - C_3 -烷基-，

其中該基團視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：羥基、氰基、鹵素、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ ；

R^2 代表選自以下之基團



R^3 、 R^4 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、 $-CH_2OP(OR)_2$ 、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -

烷基-、C₁-C₃-氟烷基氧基-；

R⁶、R⁷ 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷基氧基-；

R⁸ 代表選自以下之基團

a) C₁-C₆-烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷基氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，其中該C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷基氧基-；

b) C₃-C₇-環烷基-，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷基氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-；

c) 雜環基-，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷基氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-；

d) 苯基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙

醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-；

e) 雜芳基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-；

f) 苯基-C₁-C₃-烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-；

g) 雜芳基-C₁-C₃-烷基-，其雜芳基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-；

h) C₃-C₆-環烷基-C₁-C₃-烷基-，其C₃-C₆-環烷基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-；

i) 雜環基-C₁-C₃-烷基-，其雜環基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-；

R⁹ 代表選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該基團視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環

胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-，或

R^{10} 及 R^{11} 連同其所附接之氮原子一起形成環胺；

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

本發明化合物係式(I)化合物及其鹽、溶劑合物及鹽之溶劑合物、式(I)所涵蓋之下文所列式之化合物及其鹽、溶劑合物及鹽之溶劑合物、及式(I)所涵蓋且下文作為例示性實施例提及之化合物及其鹽、溶劑合物及鹽之溶劑合物，其中式(I)所涵蓋且下文所提及之化合物並非現有鹽、溶劑合物及鹽之溶劑合物。

本發明化合物可端視其結構以立體異構形式(鏡像異構體、非鏡像異構體)存在。因此，本發明係關於鏡像異構體或非鏡像異構體及其各別混合物。立體異構純成份可以已知方式自鏡像異構體及/或非鏡像異構體之該等混合物分離。

若本發明化合物可呈互變異構體形式，則本發明涵蓋所有互變異構體形式。

此外，本發明化合物可以游離形式存在，例如以游離鹼或以游離酸或以兩性離子形式存在，或可以鹽形式存在。該鹽可係製藥中常用之任何鹽，即有機或無機加成鹽，尤其為任何生理上可接受之有機或無機加成鹽。

對本發明目的較佳之鹽係本發明化合物之生理上可接受之鹽。然而，亦包括本身不適於醫藥應用但例如可用於分離或純化本發明化合物之鹽。

術語「生理上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒性、無機或有機酸加成鹽，例如參見 S. M. Berge 等人「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

本發明化合物之生理上可接受之鹽涵蓋礦物酸、羧酸及磺酸之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、二硫酸、磷酸、硝酸之鹽或與諸如以下等有機酸之鹽：甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸酸、撲酸、果膠酯酸、過硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、2-羥基乙烷磺酸酯、伊康酸(itaconic acid)、胺基磺酸、三氟甲烷磺酸、十二烷基硫酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、己二酸、海藻酸、馬來酸、富馬酸、D-葡萄糖酸、苦杏仁酸、抗壞血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸、半硫酸或硫氰酸。

本發明化合物之生理上可接受之鹽亦包括習用鹼之鹽，例如(以舉例方式及優選方式)鹼金屬鹽(例如鈉鹽及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽及鎂鹽)及銨鹽，該等銨鹽係源自氨或具有1至16個碳原子之有機胺，例如(以舉例方式及優選方式)乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基-二異丙基-胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲基胺基-乙醇、普魯卡因(procaine)、二苄基胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、伸乙基二胺、N-甲基-六氫吡啶、N-甲基葡萄糖胺、二甲基葡萄糖胺、乙基葡萄糖胺、1,6-己二胺、葡糖胺、肌胺酸、絲胺醇、叁(羥

基甲基)胺基甲烷、胺基丙二醇、Sovak鹼及1-胺基-2,3,4-丁三醇。此外，本發明化合物可與四級銨離子形成鹽，該四級銨離子可使用如以下等試劑藉由例如四級銨化含有鹼性氮之基團來獲得：低碳烷基鹵化物，例如甲基-、乙基-、丙基-及丁基氯化物、-溴化物及-碘化物；二烷基硫酸鹽，如二甲基-、二乙基-、二丁基-及二戊基硫酸鹽；長鏈鹵化物，例如癸基-、月桂基-、肉豆蔻基-及硬脂基氯化物、-溴化物及-碘化物；芳烷基鹵化物，如苄基-及苯乙基溴化物及其他。適宜四級銨離子之實例係四甲基銨、四乙基銨、四(正丙基)銨、四(正丁基)銨或*N*-苄基-*N,N,N*-三甲基銨。

本發明包含本發明化合物之所有可能的鹽，其呈單一鹽或呈該等鹽之任何比率的任何混合物形式。

溶劑合物係出於本發明之目的用於彼等本發明化合物形式之術語，該等本發明化合物與溶劑分子藉由以固體或液體狀態配位形成複合物。水合物係與水發生配位之溶劑合物之特定形式。在本發明之範疇內，水合物較佳作為溶劑合物。

本發明亦包含本發明化合物之所有適宜同位素變化形式。本發明化合物之同位素變化形式定義為至少一個原子經具有相同原子序數但原子質量不同於通常或主要在自然界中發現之原子質量的原子替代者。可納入本發明化合物中之同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘之同位素，分別為例如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 及 ^{131}I 。本發明化合物之某些同位素變化形式，例如彼等納入一或多個放射性同位素(例如 ^3H 或 ^{14}C)者，可用於藥物及/或基質組織分佈研究。含氚及碳-14 (即， ^{14}C)之同位素因其易於製備及可檢測性而尤佳。此外，用諸如氚等同位素進行取代因具有更強之代謝穩定性從而可提供某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量

需要減少，且因此可在一些情況下較佳。本發明化合物之同位素變化形式通常可藉由熟習此項技術者已知之習用程序(例如藉由說明性方法)或藉由下文實例中所闡述之製備使用適宜試劑之適當同位素變化形式來製備。

此外，本發明亦涵蓋本發明化合物之前藥。術語「前藥」涵蓋自身可具有生物活性或無活性、但在其於體內停留時間期間可轉化(例如藉由代謝或水解)成本發明化合物之化合物。

此外，本發明包含本發明化合物之所有可能結晶形式或多晶型物作為單一多晶型或作為任何比率之一種以上多晶型物之混合物。

因此，本發明包含其所有可能的鹽、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物、前藥(例如：酯)及本發明化合物之非鏡像異構形式作為其單一鹽、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物、前藥(例如：酯)或非鏡像異構形式或作為呈任何比率之其一種以上之鹽、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物、前藥(例如：酯)或非鏡像異構形式之混合物。

出於本發明之目的，除非另有說明，否則取代基具有以下含義：

術語「鹵素」、「鹵素原子」或「鹵基」代表氟、氯、溴及碘，尤其氯或氟，較佳氟。

術語「烷基」代表具有明確指明之碳原子數(例如 C_1 - C_{10} 1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個碳原子)之直鏈或具支鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁

基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基。若未明確指明碳原子數，則術語「烷基」代表通常具有1至9個、尤其1至6個、較佳1至4個碳原子之直鏈或具支鏈烷基。具體而言，烷基具有1、2、3、4、5或6個碳原子(「C₁-C₆-烷基」)，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基。較佳地，烷基具有1、2或3個碳原子(「C₁-C₃-烷基」)，甲基、乙基、正丙基或異丙基。

術語「C₂-C₃-烯基」應理解為較佳意指含有一個雙鍵且具有2或3個碳原子(「C₂-C₃-烯基」)之直鏈或具支鏈單價烴基團。該烯基係例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基或異丙烯基。

術語「C₂-C₃-炔基」應理解為較佳意指含有一個三鍵且含有2或3個碳原子之直鏈單價烴基團。該C₂-C₃-炔基係例如乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

術語「C₃-C₇-環烷基」應理解為較佳意指含有3、4、5、6或7個碳原子之飽和單價單環烴環。該C₃-C₇-環烷基係例如單環烴環，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。該環烷基環為非芳族環但可視情況含有一或多個雙鍵，例如環烯基，例如環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基或環庚烯基，其中該環與該分子之其餘部分間之鍵可連接至該環之任一碳原子，無論其飽和抑或不飽和。具體而言，該環烷基為C₄-C₆-環烷基、C₅-C₆-環烷基或環己基。

術語「C₃-C₅-環烷基」應理解為較佳意指含有3、4或5個碳原子

之飽和單價單環烴環。具體而言，該C₃-C₅-環烷基為單環烴環，例如環丙基、環丁基或環戊基。較佳地，該「C₃-C₅-環烷基」為環丙基。

術語「C₃-C₆-環烷基」應理解為較佳意指含有3、4、5或6個碳原子之飽和單價單環烴環。具體而言，該C₃-C₆-環烷基為單環烴環，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

術語「C₃-C₆-環烷基-C₁-C₃-烷基-」應理解為較佳意指如上文所定義之C₃-C₆-環烷基，其中一個氫原子經如上文所定義連接C₃-C₆-環烷基-C₁-C₃-烷基-與該分子之C₁-C₃-烷基替代。具體而言，「C₃-C₆-環烷基-C₁-C₃-烷基-」為「C₃-C₆-環烷基-C₁-C₂-烷基-」，其較佳為「C₃-C₆-環烷基-甲基-」。

術語「雜環基」應理解為意指含有3、4、5、6、7、8或9個碳原子且進一步含有1、2或3個含有選自氧、硫、氮之雜原子之基團的飽和或部分不飽和單價單-或二環烴環。具體而言，術語「雜環基」應理解為意指「4至10員雜環」。

術語「4至10員雜環」應理解為意指含有3、4、5、6、7、8或9個碳原子且進一步含有1、2或3個含有選自氧、硫、氮之雜原子之基團的飽和或部分不飽和單價單-或二環烴環。C₃-C₉-雜環基應理解為意指含有至少3、4、5、6、7、8或9個碳原子及另外至少一個雜原子作為環原子之雜環基。因此，在一個雜原子之情形下，環為4至10員，在兩個雜原子之情形下，環為5至11員且在三個雜原子之情形下，環為6至12員。

該雜環係(例如)單環雜環，例如氧雜環丁基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、吡咯啉基、1,3-二氧戊環基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、1,4-二噁烷基、吡咯啉基、四氫吡喃基、六氫吡啶基、嗎啉基、1,3-二噻烷基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基或奎寧環基。視情況，該雜環可含有一或多個雙鍵，例如4*H*-吡喃基、2*H*-吡喃基、

2,5-二氫-1*H*-吡咯基、1,3-二氧雜環戊烯基、4*H*-1,3,4-噻二吡基、2,5-二氫呋喃基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫噻吩基、2,3-二氫噻吩基、4,5-二氫噁唑基、4,5-二氫異噁唑基或4*H*-1,4-噻吡基，或其可經苯并稠合。

具體而言，C₃-C₇-雜環基應理解為意指含有至少3、4、5、6或7個碳原子及另外至少一個雜原子作為環原子之雜環基。因此，在一個雜原子之情形下，環為4至8員，在兩個雜原子之情形下，環為5至9員且在三個雜原子之情形下，環為6至10員。

具體而言，C₃-C₆-雜環基應理解為意指含有至少3、4、5或6個碳原子及另外至少一個雜原子作為環原子之雜環基。因此，在一個雜原子之情形下，環為4至7員，在兩個雜原子之情形下，環為5至8員且在三個雜原子之情形下，環為6至9員。

具體而言，術語「雜環基」應理解為含有3、4或5個碳原子及1、2或3個含有上文所提及雜原子之基團之雜環(「4至8員雜環」)，更具體而言，該環可含有4或5個碳原子及1、2或3個含有上文所提及雜原子之基團(「5至8員雜環」)，更具體而言，該雜環為「6員雜環」，此應理解為含有4個碳原子及2個含有上文所提及雜原子之基團或5個碳原子及1個含有上文所提及雜原子之基團，較佳4個碳原子及2個含有上文所提及雜原子之基團。

術語「雜環基-C₁-C₃-烷基-」應理解為較佳意指雜環基，較佳4至7員雜環，更佳5至7員雜環，其各自如上文所定義，其中一個氫原子經如上文所定義連接雜環基-C₁-C₃-烷基-與該分子之C₁-C₃-烷基替代。具體而言，「雜環基-C₁-C₃-烷基-」為「雜環基-C₁-C₂-烷基-」，其較佳為雜環基-甲基-。

術語「C₁-C₆-烷氧基-」應理解為較佳意指式-O-烷基之直鏈或具支鏈飽和單價烴基團，其中術語「烷基」係如上文所定義，例如甲氧

基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、異戊氧基、正己氧基或其異構體。具體而言，「C₁-C₆-烷氧基-」基團為「C₁-C₄-烷氧基-」、「C₁-C₃-烷氧基-」、甲氧基、乙氧基或丙氧基，較佳為甲氧基、乙氧基或丙氧基。其他較佳者係「C₁-C₂-烷氧基-」基團，尤其甲氧基或乙氧基。

術語「C₁-C₃-氟烷氧基-」應理解為較佳意指如上文所定義之直鏈或具支鏈飽和單價C₁-C₃-烷氧基-，其中一或多個氫原子經一或多個氟原子以相同或不同方式替代。該C₁-C₃-氟烷氧基-係例如1,1-二氟甲氧基-、1,1,1-三氟甲氧基-、2-氟乙氧基-、3-氟丙氧基-、2,2,2-三氟乙氧基-、3,3,3-三氟丙氧基-，尤其「C₁-C₂-氟烷氧基-」基團。

術語「烷基胺基-」應理解為較佳意指具有一條如上文所定義之直鏈或具支鏈烷基之烷基胺基。例如，(C₁-C₃)-烷基胺基-意指具有1、2或3個碳原子之單烷基胺基；具有1、2、3、4、5或6個碳原子之(C₁-C₆)-烷基胺基-。術語「烷基胺基-」包括例如甲基胺基-、乙基胺基-、正丙基胺基-、異丙基胺基-、第三丁基胺基-、正戊基胺基-或正己基胺基-。

術語「二烷基胺基-」應理解為較佳意指具有兩條彼此獨立之如上文所定義之直鏈或具支鏈烷基之烷基胺基。例如，(C₁-C₃)-二烷基胺基-代表具有兩個烷基之二烷基胺基，每一烷基各自具有1至3個碳原子。術語「二烷基胺基-」包括例如：N,N-二甲基胺基-、N,N-二乙基胺基-、N-乙基-N-甲基胺基-、N-甲基-N-正丙基胺基-、N-異丙基-N-正丙基胺基-、N-第三丁基-N-甲基胺基-、N-乙基-N-正戊基胺基-及N-正己基-N-甲基胺基-。

術語「環胺」應理解為較佳意指環胺基團。較佳地，環胺意指具有4至10個、較佳4至7個環原子之飽和單環基團，其中至少一個環原子為氮原子。適宜環胺尤其係氮雜環丁烷、吡咯啉、六氫吡啶、六

氫吡啶、1-甲基六氫吡啶、嗎啉、硫嗎啉，其可視情況經一或兩個甲基取代。

術語「鹵基-C₁-C₃-烷基-」或同義使用之「C₁-C₃-鹵烷基-」應理解為較佳意指直鏈或具支鏈飽和單價烴基團，其中術語「C₁-C₃-烷基」係如上文所定義，且其中一或多個氫原子經鹵素原子以相同或不同方式(即一個鹵素原子獨立於另一者)替代。具體而言，該鹵素原子係氟。較佳鹵基-C₁-C₃-烷基-為氟-C₁-C₃-烷基-，例如-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃或-CH₂CF₃，較佳其為-CF₃。

術語「苯基-C₁-C₃-烷基-」應理解為較佳意指苯基，其中一個氫原子經如上文所定義連接苯基-C₁-C₃-烷基-與該分子之C₁-C₃-烷基替代。具體而言，「苯基-C₁-C₃-烷基-」為苯基-C₁-C₂-烷基-，其較佳為苄基-。

術語「雜芳基」應理解為較佳意指具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個環原子(「5至14員雜芳基」)、尤其5個(「5員雜芳基」)或6個(「6員雜芳基」)或9個(「9員雜芳基」)或10個環原子(「10員雜芳基」)且含有至少一個可相同或不同之雜原子的單價芳族環系統，該雜原子係(例如)氧、氮或硫，且該環系統可為單環、二環或三環，且另外在每一情形下可經苯并稠合。具體而言，雜芳基係選自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基等及其苯并衍生物，例如苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基等；或吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等及其苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、異喹啉基等；或吡辛基、吲哚基、嘌呤基等及其苯并衍生物；或吡啶基、呋喃基、噻唑啉基、噻噁啉基、蔡吡啶基、噻啶基、呋唑基、吡啶基、吩吡基、吩噻基、吩噁基、吡基或氧呋

基等。較佳地，雜芳基係選自單環雜芳基、5-員雜芳基或6-員雜芳基。

術語「5員雜芳基」應理解為較佳意指具有5個環原子且含有至少一個可相同或不同之雜原子之單價芳族環系統，該雜原子為例如氧、氮或硫。具體而言，「5員雜芳基」係選自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、四唑基。

術語「6員雜芳基」應理解為較佳意指具有6個環原子且含有至少一個可相同或不同之雜原子之單價芳族環系統，該雜原子為例如氧、氮或硫。具體而言，「6員雜芳基」係選自吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、吡咭基、三咭基。

術語「雜芳基- C_1 - C_3 -烷基-」應理解為較佳意指雜芳基、5員雜芳基或6員雜芳基，其各自如上文所定義，其中一個氫原子經如上文所定義連接雜芳基- C_1 - C_3 -烷基-與該分子之 C_1 - C_3 -烷基替代。具體而言，「雜芳基- C_1 - C_3 -烷基-」為雜芳基- C_1 - C_2 -烷基-、吡啶基- C_1 - C_3 -烷基-、吡啶基甲基-、吡啶基乙基-、吡啶基丙基-、-嘧啶基- C_1 - C_3 -烷基-、嘧啶基甲基-、嘧啶基乙基-、嘧啶基丙基-，較佳為吡啶基甲基-或吡啶基乙基-或嘧啶基乙基-或嘧啶基丙基-。

如本文所使用，術語「離去基團」係指在化學反應中作為穩定物質攜帶鍵結電子一同置換之原子或原子之群。較佳地，離去基團係選自包括以下之群：鹵基(尤其氯、溴或碘)、甲烷磺醯基氧基、對甲苯磺醯基氧基、三氟甲烷磺醯基氧基、九氟丁烷磺醯基氧基、(4-溴-苯)磺醯基氧基、(4-硝基-苯)磺醯基氧基、(2-硝基-苯)-磺醯基氧基、(4-異丙基-苯)磺醯基氧基、(2,4,6-三-異丙基-苯)-磺醯基氧基、(2,4,6-三甲基-苯)磺醯基氧基、(4-第三丁基-苯)磺醯基氧基、苯磺醯基氧基及(4-甲氧基-苯)磺醯基氧基。

如本文通篇所使用之術語「C₁-C₁₀」在例如「C₁-C₁₀-烷基」之定義背景下應理解為意指具有1至10個有限數目之碳原子(即1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個碳原子)之烷基。應進一步理解，該術語「C₁-C₁₀」應闡釋為其中所包括之任何子範圍，例如C₁-C₁₀、C₁-C₉、C₁-C₈、C₁-C₇、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₁₀、C₂-C₉、C₂-C₈、C₂-C₇、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₁₀、C₃-C₉、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₁₀、C₄-C₉、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₁₀、C₅-C₉、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₁₀、C₆-C₉、C₆-C₈、C₆-C₇、C₇-C₁₀、C₇-C₉、C₇-C₈、C₈-C₁₀、C₈-C₉、C₉-C₁₀。

類似地，如本文所使用，如本文通篇中所使用之術語「C₁-C₆」在例如「C₁-C₆-烷基」、「C₁-C₆-烷氧基」之定義背景下應理解為意指具有1至6個之有限數目之碳原子(即1、2、3、4、5或6個碳原子)之烷基。應進一步理解，該術語「C₁-C₆」應闡釋為其中所包括之任何子範圍，例如C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₆。

類似地，如本文所使用，如本文通篇中所使用之術語「C₁-C₃」在例如「C₁-C₃-烷基」、「C₁-C₃-烷氧基」或「C₁-C₃-氟烷氧基」之定義背景下應理解為意指具有1至3個有限數目之碳原子(即1、2或3個碳原子)之烷基。應進一步理解，該術語「C₁-C₃」應闡釋為其中所包括之任何子範圍，例如C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₃。

此外，如本文所使用，如本文通篇中所使用之術語「C₃-C₆」在例如「C₃-C₆-環烷基」之定義背景下應理解為意指具有3至6個有限數目之碳原子(即3、4、5或6個碳原子)之環烷基。應進一步理解，該術語「C₃-C₆」應闡釋為其中所包括之任何子範圍，例如C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₆。

此外，如本文所使用，如本文通篇中所使用之術語「C₃-C₇」在例如「C₃-C₇-環烷基」之定義背景下應理解為意指具有3至7個有限數目之碳原子(即3、4、5、6或7個碳原子，尤其3、4、5或6個碳原子)之環烷基。應進一步理解，該術語「C₃-C₇」應闡釋為其中所包括之任何子範圍，例如C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₇。

鍵處之符號  表示分子中之鍵結位點。

如本文所使用，術語「一或多次」在(例如)本發明之通式化合物之取代基之定義中應理解為意指1、2、3、4或5次，尤其1、2、3或4次，更尤其1、2或3次，甚至更尤其1或2次。

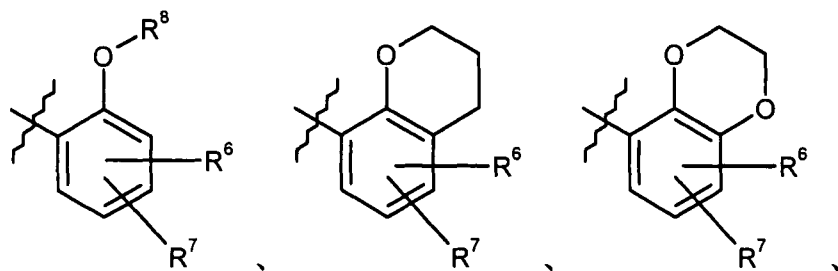
在本文中使用詞語化合物、鹽、水合物、溶劑合物及諸如此類之複數形式時，此亦意指單一化合物、鹽、異構體、水合物、溶劑合物或諸如此類。

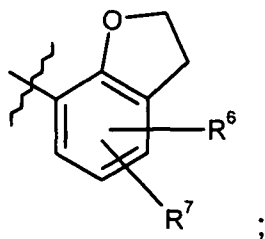
在另一實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中

R¹ 代表選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-、C₃-C₅-環烷基-，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、環胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂；

R² 代表選自以下之基團





R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子、 C_1 - C_3 -烷基或鹵基- C_1 - C_3 -烷基；

R^4 代表氫原子或氟原子；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(OR^{12})_2$ 、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

R^8 代表選自以下之基團

a) C_1 - C_6 -烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，其中該 C_3 - C_7 -環烷基-，雜環基-，苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯

基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

b) 苯基- C_1-C_3 -烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

c) 雜芳基- C_1-C_3 -烷基-，其雜芳基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

d) C_3-C_6 -環烷基- C_1-C_3 -烷基-，其 C_3-C_6 -環烷基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

e) 雜環基- C_1-C_3 -烷基-，其雜環基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

R^9 代表選自以下之基團： C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該基團視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苄基、苯基或雜芳基，

其中該 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苄基、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷

基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-，或

R¹⁰及R¹¹連同其所附接之氮原子一起形成環胺；

R¹² 代表選自以下之基團：氫或C₁-C₄-烷基，

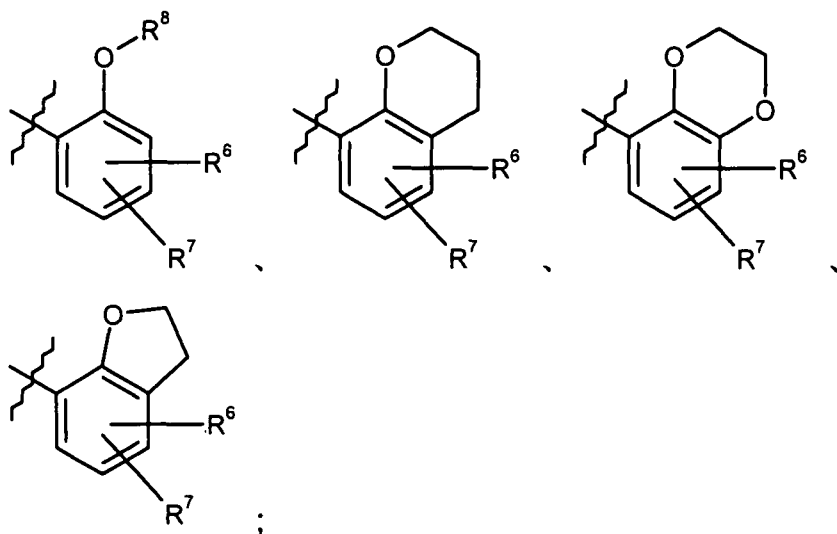
及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中

R¹ 代表選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-、C₃-C₅-環烷基-，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、C₁-C₂-烷氧基-、鹵基-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、環胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂；

R² 代表選自以下之基團



R³ 代表氫原子、氟原子或氯原子或C₁-C₃-烷基；

R⁴ 代表氫原子或氟原子；

R⁵ 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)₂、-CH₂OP(OR)₂、C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視

情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

R^8 代表選自以下之基團

a) C_1-C_6 -烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，其中該 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

b) 苯基- C_1-C_3 -烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

c) 雜芳基- C_1-C_3 -烷基-，其雜芳基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

d) C_3-C_6 -環烷基- C_1-C_3 -烷基-，其 C_3-C_6 -環烷基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1-C_3 -烷基-、

C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-；

e) 雜環基-C₁-C₃-烷基-，其雜環基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-；

R⁹ 代表選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該基團視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-；

R¹⁰、R¹¹ 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苄基、苯基或雜芳基，

其中該C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苄基、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-，或

R¹⁰及R¹¹連同其所附接之氮原子一起形成環胺；

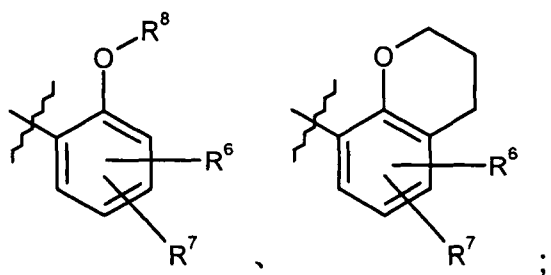
及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

在較佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中

R¹ 代表C₁-C₆-烷基-或C₃-C₅-環烷基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、環胺、-OP(O)(OH)₂；

R² 代表選自以下之基團



R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子、 C_1 - C_3 -烷基或氟- C_1 - C_3 -烷基；

R^4 代表氫原子或氟原子；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(OR^{12})_2$ 或 C_1 - C_3 -烷基-，

其中該 C_1 - C_3 -烷基視情況經一個選自以下之取代基取代： $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子或氯原子；

R^8 代表選自以下之基團

a) C_1 - C_3 -烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-；

b) 苯基- C_1 - C_3 -烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

c) 雜芳基- C_1 - C_3 -烷基-，其雜芳基視情況經一或兩個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

R^9 代表選自以下之基團： C_1 - C_3 -烷基、鹵基- C_1 - C_3 -烷基或苄基，其苯基視情況經一或兩個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基

胺基-；

R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_3 -烷基-、苄基，或

R^{10} 及 R^{11} 連同其所附接之氮原子一起形成環胺；

R^{12} 代表選自以下之基團：氫或 C_1 - C_2 -烷基，

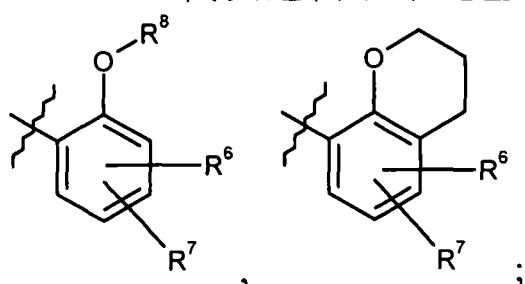
及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

在較佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中

R^1 代表 C_1 - C_6 -烷基-或 C_3 - C_5 -環烷基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、 C_1 - C_6 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、環胺、 $-OP(O)(OH)_2$ ；

R^2 代表選自以下之基團



R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子或 C_1 - C_3 -烷基；

R^4 代表氫原子或氟原子；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、 $-CH_2OP(OR)_2$ 或 C_1 - C_3 -烷基-，

其中該 C_1 - C_3 -烷基視情況經一個選自以下之取代基取代： $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子或氯原子；

R^8 代表選自以下之基團

a) C_1-C_3 -烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、鹵基- C_1-C_3 -烷基-；

b) 苄基- C_1-C_3 -烷基-，其苄基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

c) 雜芳基- C_1-C_3 -烷基-，其雜芳基視情況經一或兩個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

R^9 代表選自以下之基團： C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -鹵基烷基、苄基，其苄基視情況經一或兩個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-；

R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 C_1-C_3 -烷基-、苄基，或

R^{10} 及 R^{11} 連同其所附接之氮原子一起形成環胺；

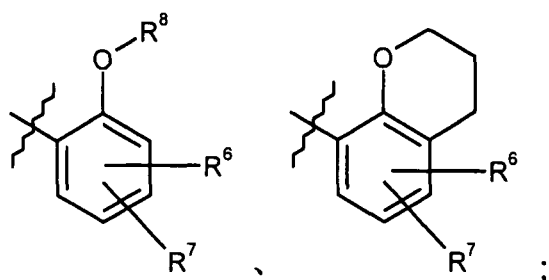
及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中

R^1 代表 C_1-C_6 -烷基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代： C_1-C_3 -烷氧基、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺；

R^2 代表選自以下之基團



R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子或甲基或三氟甲基；

R^4 代表氫原子或氟原子；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子或氯原子；

R^8 代表 C_1 - C_3 -烷基；

R^9 代表 C_1 - C_3 -烷基、苄基或三氟甲基；

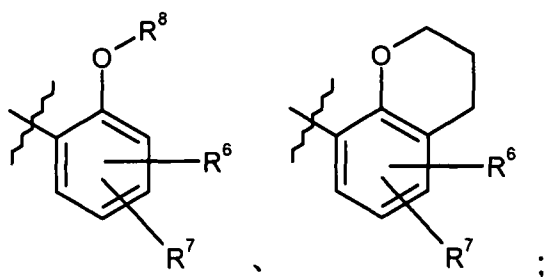
R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_2 -烷基-；及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中

R^1 代表 C_1 - C_6 -烷基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代： C_1 - C_3 -烷氧基、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺；

R^2 代表選自以下之基團



R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 代表氫原子或氟原子；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子或氯原子；

R^8 代表 C_1 - C_3 -烷基；

R^9 代表 C_1 - C_3 -烷基、苄基或三氟甲基；

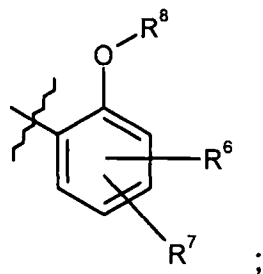
R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_2 -烷基-；

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

在尤佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中

R^1 代表 C_1 - C_3 -烷基；

R^2 代表基團



R^3 代表氫原子或氟原子或甲基或三氟甲基；

R^4 代表氫原子；

R^5 代表氫原子；

R^6 代表氟原子；

R^7 代表氫；

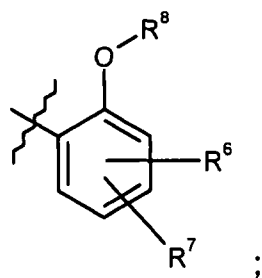
R^8 代表甲基；

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

在尤佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中

R^1 代表 C_1 - C_3 -烷基；

R^2 代表基團



R^3 代表氫原子或氯原子；

R^4 代表氫原子；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、 $-C(O)R^9$ ；

R^6 代表氫、對-氟或對-氯，藉此對係指 R^2 至分子其餘部分之附接點；

R^7 代表氫；

R^8 代表甲基；

R^9 代表三氟甲基；

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中

R^1 代表甲基或乙基；

R^2 代表4-氟-2-甲氧基苯基；

R^3 代表氫原子或氯原子或甲基或三氟甲基；

R^4 代表氫原子；

R^5 代表氫原子；

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中

R^1 代表甲基；

R^2 代表4-氟-2-甲氧基苯基；

R^3 代表氫原子或氯原子；

R^4 代表氫原子；

R^5 代表氫原子；

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^1 代表選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基、苯基-C₁-C₃-烷基-或雜芳基-C₁-C₃-烷基-，

其中該基團視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：羥基、氰基、鹵素、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^1 代表C₁-C₃-烷基-、C₃-C₅-環烷基-、4至7員雜環、苯基、雜芳基、苯基-C₁-C₂-烷基-或雜芳基-C₁-C₂-烷基-，

其中該基團視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：羥基、氰基、鹵素、鹵基-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^1 代表選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-、C₃-C₅-環烷基-，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、環胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^1 代表選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-、C₃-C₅-環烷基-，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、 C_1 - C_2 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、環胺、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^1 代表苯基或雜芳基，

其中該基團視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：羥基、氰基、鹵素、鹵基- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺。

在另一實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中 R^1 代表選自以下之基團： C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_5 -環烷基-，

其中該基團視情況經一或兩個選自以下之群之相同或不同取代基取代：羥基、 C_1 - C_2 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-、 $-NH_2$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^1 代表選自以下之基團：甲基、乙基、丙-2-基、第三丁基、環丙基、環己基或苯基，

其中該基團視情況經一個選自羥基或甲氧基之群之取代基取代。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^1 代表選自以下之基團： C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基或苯基- C_1 - C_3 -烷基-，

其中該基團視情況經一個或兩個或三個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自羥基或 C_1 - C_6 -烷氧基之群。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^1 代表選自以下之基團： C_1 - C_4 -烷基-、 C_3 - C_6 -環烷基或苯基- C_1 - C_2 -烷基-，

其中該基團視情況經一個或兩個或三個相同或不同取代基取

代，該等取代基係選自羥基或C₁-C₃-烷氧基之群。

在較佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中R¹代表C₁-C₆-烷基或C₃-C₅-環烷基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、環胺、-OP(O)(OH)₂。

在較佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中R¹代表C₁-C₆-烷基或C₃-C₅-環烷基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、C₁-C₆-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、環胺、-OP(O)(OH)₂。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R¹代表C₁-C₆-烷基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、C₁-C₆-烷氧基-、-NH₂、-OP(O)(OH)₂。

在另一較佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中R¹代表C₁-C₆-烷基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：C₁-C₃-烷氧基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R¹代表選自以下之基團：甲基、乙基、丙-2-基、環丙基、第三丁基、環戊基、環己基或苯基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：C₁-C₃-烷氧基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R¹代表選自以下之基團：甲基、乙基、丙-2-基、環丙基或第三丁基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代： C_1 - C_3 -烷基氧基、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺。

在較佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中 R^1 代表 C_1 - C_6 -烷基，

其中該基團視情況經一個選自羥基或 $-OP(O)(OH)_2$ 之群之取代基取代。

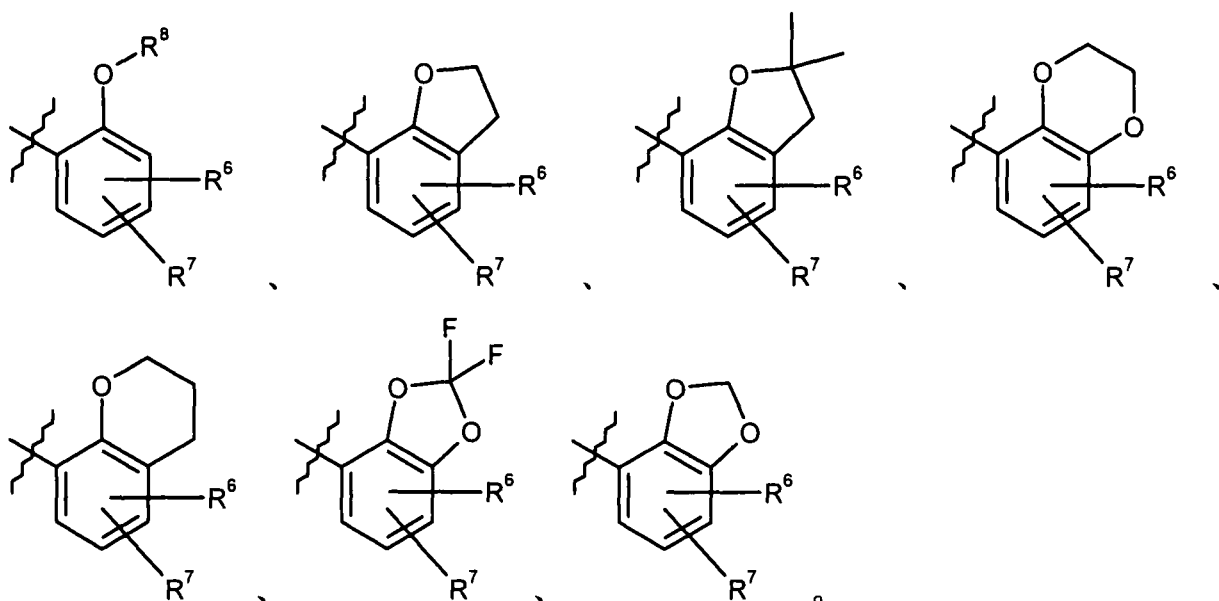
在尤佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中 R^1 代表 C_1 - C_3 -烷基。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中 R^1 代表甲基。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中 R^1 代表甲基或乙基。

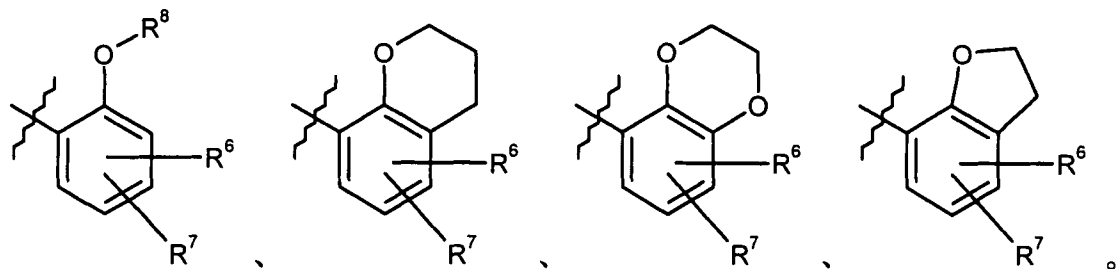
在另一尤佳實施例中，本發明係關於通式(I)化合物，其中 R^1 代表乙基。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^2 代表選自以下之基團

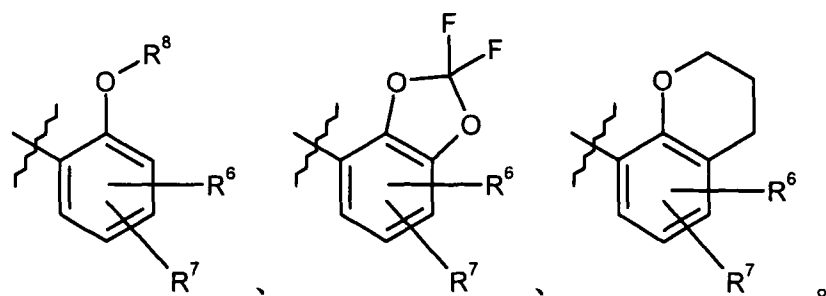


在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^2 代表選自

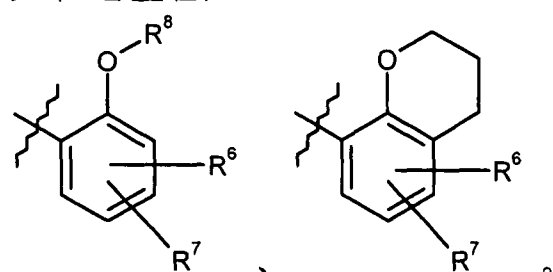
以下之基團



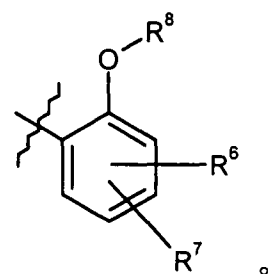
在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^2 代表選自以下之基團



在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^2 代表選自以下之基團



在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^2 代表



在另一尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^2 代表4-氟-2-甲氧基苯基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 及 R^4 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰

基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子、 C_1-C_3 -烷基或鹵基- C_1-C_3 -烷基，且 R^4 代表氫原子或氟原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子、 C_1-C_3 -烷基或氟- C_1-C_3 -烷基，且 R^4 代表氫原子或氟原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子或 C_1-C_3 -烷基，且 R^4 代表氫原子或氟原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子或甲基或三氟甲基，且 R^4 代表氫原子或氟原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子，且 R^4 代表氫原子或氟原子。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子或氯原子或甲基或三氟甲基，且 R^4 代表氫原子。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子或氯原子，且 R^4 代表氫原子。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表甲基或三氟甲基，且 R^4 代表氫原子。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子或氯原子，且 R^4 代表氫原子。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子、 C_1 - C_3 -烷基或鹵基- C_1 - C_3 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子、 C_1 - C_3 -烷基或氟- C_1 - C_3 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、 C_1 - C_3 -烷基或氟- C_1 - C_3 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表 C_1 - C_3 -烷基或氟- C_1 - C_3 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氟- C_1 - C_3 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子或氟- C_1 - C_3 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子或 C_1 - C_3 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子或 C_1 - C_3 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表 C_1 - C_3 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子或甲基或三氟甲基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氟原子或氯原子或甲基或三氟甲基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氯原子或甲基或三氟甲基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子、氯原子或甲基或三氟甲基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表甲基或三氟甲基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表三氟甲基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表甲基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表選自以下之基團：氫、氟或氯原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氟或氯原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子或氟原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氟原子。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子或氯原子。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氫原子。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^3 代表氯原子。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 代表選自以下之基團：氫、氟或氯原子。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 代表氟或氯原子。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 代表選自以下之基團：氫原子或氟原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 代表氟原子。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^4 代表氫原子。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(OR^{12})_2$ 、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷

基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁵代表選自以下之基團：氫原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)₂、-CH₂OP(OR)₂、C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該C₁-C₆-烷基、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、氰基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁵代表選自以下之基團：氫原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR¹²)₂、-CH₂OP(OR¹²)₂、C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該C₁-C₆-烷基、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、氰基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁵代表選自以下之基團：氫原子、氰基、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-S(O)₂R⁹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-P(O)(OR)₂、-CH₂OP(OR)₂、C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該C₁-C₆-烷基、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、

羥基、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(OR^{12})_2$ 或 C_1-C_3 -烷基-，

其中該 C_1-C_3 -烷基視情況經一個選自以下之取代基取代：

$-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、 $-CH_2OP(OR)_2$ 或 C_1-C_3 -烷基-，

其中該 C_1-C_3 -烷基視情況經一個選自以下之取代基取代： $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(OR^{12})_2$ 、甲基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、 $-CH_2OP(OR)_2$ 、甲基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(OR^{12})_2$ 、甲基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR)_2$ 、 $-CH_2OP(OR)_2$ 、甲基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表

選自以下之基團：氰基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{OR}^{12})_2$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氰基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{OR})_2$ 。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氰基或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氫原子或氰基。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氫原子或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表氰基。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表選自以下之基團：氫原子或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^5 代表

氫原子。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 及 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫或氟原子或 C_1 - C_3 -烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 及 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子或氯原子。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 及 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫或氟原子。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表氫、對-氟或對-氯，藉此對係指 R^2 至分子其餘部分之附接點，且其中 R^7 代表氫原子。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表對-氟，藉此對係指 R^2 至分子其餘部分之附接點，且其中 R^7 代表氫原子。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表氟原子，且其中 R^7 代表氫原子。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表氫原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表氟原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表氯原子。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表氫、對-氟或對-氯，藉此對係指 R^2 至分子其餘部分之附接點。

在另一尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^6 代表對-氟，藉此對係指 R^2 至分子其餘部分之附接點。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^7 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^7 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^7 代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^7 代表氟原子。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^7 代表氯原子。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^7 代表氫原子。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表 C_1 - C_6 -烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取

代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -烯基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -炔基-、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -烯基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -炔基-、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、

兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、 N -甲基- N -乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表 C_1 - C_6 -烷基-，其視情況經一個或兩個或三個相同或不同取代基取代、該等取代基係選自以下之群：鹵素原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_3 - C_6 -環烷基-、 C_3 - C_6 -雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該 C_3 - C_6 -環烷基-、 C_3 - C_6 -雜環基-、苯基-或雜芳基視情況經一個選自鹵素之取代基取代。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表 C_1 - C_3 -烷基，

其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表 C_1 - C_3 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表選自以下之基團：甲基、($^2H_3$)甲基。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表甲基。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表甲基或乙基。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表乙基。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表 C_3 - C_7 -環烷基-，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同

取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -烯基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -炔基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表環戊基或環己基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：氟、氯、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷氧基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -烯基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -炔基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表雜環基-，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -烯基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -炔基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表4至7員雜環，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -烯基-、 $\text{C}_2\text{-C}_3$ -炔基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苯基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷

基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表苯基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₂-烷基-、鹵基-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、C₁-C₂-烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表苯基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、二烷基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表雜芳基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表雜芳基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₂-烷基-、鹵基-C₁-C₂-烷基-、C₁-C₂-氟烷氧基-、C₁-C₂-烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表雜芳基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、二烷基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表苯基-C₁-C₃-烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同

或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苯基- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苯基- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苄基，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苯基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、氰基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲

基-N-乙醯基胺基-、環胺。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苯基-C₁-C₃-烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苯基-C₁-C₃-烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素或C₁-C₃-烷氧基-之群。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苯基-C₁-C₃-烷基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苯基-C₁-C₂-烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素或C₁-C₃-烷氧基-之群。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苯基-C₁-C₂-烷基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苺基，其苺基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素或C₁-C₃-烷氧基-之群。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表苺基。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表雜芳基-C₁-C₃-烷基-，其雜芳基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表雜芳

基- C_1-C_3 -烷基-，其雜芳基視情況經一個或兩個或三個相同或不同取代基取代、該等取代基係選自以下之群：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表雜芳基- C_1-C_2 -烷基-，其雜芳基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表吡啶基- C_1-C_2 -烷基-，其吡啶基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_2 -烷基-、鹵基- C_1-C_2 -烷基-、 C_1-C_2 -氟烷氧基-、 C_1-C_2 -烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表雜芳基- C_1-C_3 -烷基-，其雜芳基視情況經一或兩個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表吡啶基- C_1-C_3 -烷基-，其吡啶基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素或 C_1-C_3 -烷氧基-之群。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表吡啶基- CH_2 -基團，其吡啶基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1-C_2 -烷基-、鹵基- C_1-C_2 -烷基-、 $-C_1-C_2$ -氟烷氧基-、 C_1-C_2 -烷氧基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^8 代表

吡啶基-CH₂-基團，其吡啶基視情況經一或兩個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素或C₁-C₃-烷氧基-之群。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表C₃-C₆-環烷基-C₁-C₃-烷基-，其C₃-C₆-環烷基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表C₃-C₆-環烷基-CH₂-基團，其C₃-C₆-環烷基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表環己基-CH₂-或環戊基-CH₂-基團，其環己基或環戊基視情況經一個或兩個或三個相同或不同取代基取代，該等取代基係選自氟、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、三氟甲基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表雜環基-C₁-C₃-烷基-，其雜環基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁸代表雜環基-CH₂-基團，其雜環基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁹代表選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該基團視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同

取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^9 代表選自以下之基團： C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該基團視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^9 代表選自以下之基團： C_1 - C_5 -烷基-、 C_3 - C_6 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該基團視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^9 代表選自以下之基團： C_1 - C_3 -烷基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基或苄基，其苯基視情況經一或兩個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^9 代表選自以下之基團： C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -鹵基烷基、苄基、其苯基視情況經一或兩個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^9 代表

選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁹代表選自C₁-C₃-烷基-之基團，該基團視情況經C₁-C₃-烷氧基-取代。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁹代表選自以下之基團：C₁-C₃-烷基-、苄基或三氟甲基。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R⁹代表三氟甲基。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R¹⁰、R¹¹彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷基氧基-，或

R¹⁰及R¹¹連同其所附接之氮原子一起形成環胺。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R¹⁰及R¹¹彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、C₁-C₅-烷基-、C₃-C₆-環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基

其中該C₁-C₅-烷基-、C₃-C₆-環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷基氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中R¹⁰及R¹¹彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、C₁-C₃-烷基-、苄基，或

R^{10} 及 R^{11} 連同其所附接之氮原子一起形成環胺。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{10} 及 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫或 C_1 - C_2 -烷基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{10} 及 R^{11} 彼此獨立地代表氫或 C_1 - C_6 -烷基-。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{10} 及 R^{11} 代表氫。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{10} 代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷基氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{10} 代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_3 -烷基-、苄基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{10} 代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_6 -烷基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{10} 代表選自以下之基團：氫或 C_1 - C_2 -烷基-。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{10} 代表氫。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{11} 代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜

芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、 N -甲基- N -乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{11} 代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_3 -烷基-、苄基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{11} 代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_6 -烷基-。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{11} 代表選自以下之基團：氫或 C_1 - C_2 -烷基-。

在尤佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{11} 代表氫。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{12} 代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_4 -烷基或苄基。

在較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{12} 代表選自以下之基團：氫或 C_1 - C_4 -烷基。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中 R^{12} 代表選自以下之基團：氫或 C_1 - C_2 -烷基。

應理解，本發明係關於上文式(I)化合物之本發明任何實施例內的任何子組合。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物之特定立體異構體，其特徵在於與各別化合物之其他立體異構體相比對CDK9之 IC_{50} 較低，該 IC_{50} 係根據下文材料及方法部分中所闡述之方法1a測定。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物之特定立體異構體，其特徵在於與各別化合物之其他立體異構體相比在高ATP濃度下對CDK9之 IC_{50} 較低，該 IC_{50} 係根據下文材料及方法部分中所闡述之

方法1b測定。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物之特定立體異構體，其特徵在於與各別化合物之其他立體異構體相比對CDK9之選擇性高於對CDK2之選擇性，該選擇性係根據下文材料及方法部分中所闡述之方法1a (CDK9)及2 (CDK2)測定。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物之特定立體異構體，其特徵在於與各別化合物之其他立體異構體相比在諸如HeLa等腫瘤細胞系中之抗增殖活性較高，該抗增殖活性係根據下文材料及方法部分中所闡述之方法3測定。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物之特定立體異構體，其特徵在於與各別化合物之其他立體異構體相比例如在pH 6.5之水中具有一定水溶解度，該溶解度係根據下文材料及方法部分中所闡述之方法4測定。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物之特定立體異構體，其特徵在於與各別化合物之其他立體異構體相比透過Caco-2細胞單層之表觀Caco-2滲透率(P_{app} A-B)之增加較高，該滲透率係根據下文材料及方法部分中所闡述之方法5測定。

仍更具體而言，本發明涵蓋揭示於本文下文實例部分中之式(I)化合物。

極佳者係兩個或更多個上文所提及之較佳實施例之組合。

具體而言，本發明之較佳標的物係以下化合物：

- (外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺；
- 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺，鏡像異構體1；
- 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡

啉-2-基}嘧啶-4-胺，鏡像異構體2；

- (外消旋)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

- N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺，鏡像異構體1；

- N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺，鏡像異構體2；

- (外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺；

- 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺，鏡像異構體1；

- 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺，鏡像異構體2；

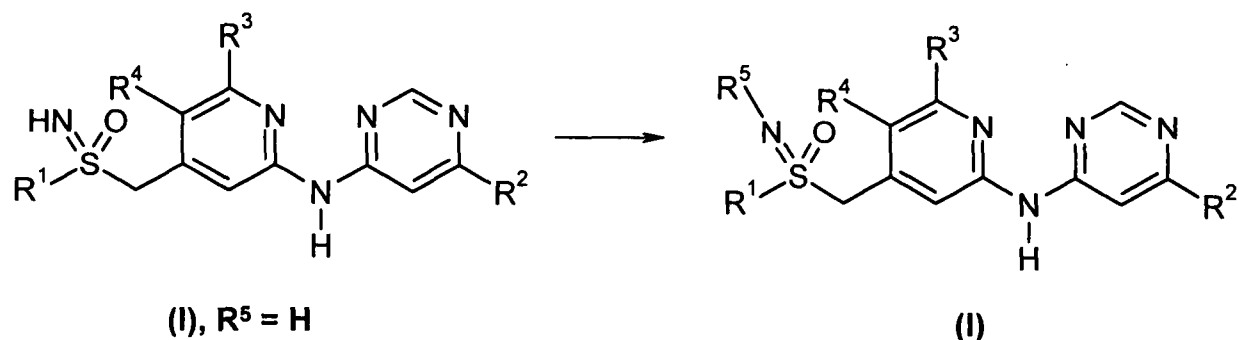
- (外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}嘧啶-4-胺；

- (外消旋)-N-{4-[(S-乙基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺，

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

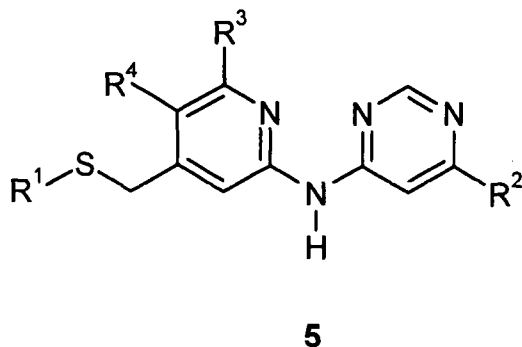
已在一般術語或較佳範圍中詳述之基團之上述定義亦適用於式(I)之末端產物，且類似地適用於在每一製備情形下所需要之起始材料或中間體。

本發明另外關於製備本發明之式(I)化合物之製程，其中將式(I)之N-未經保護之磺醯亞胺(其中R⁵代表氫)與適宜試劑反應以獲得式(I)之N-官能化磺醯亞胺，其中R⁵係如針對本發明式(I)化合物所定義，但不同於氫，

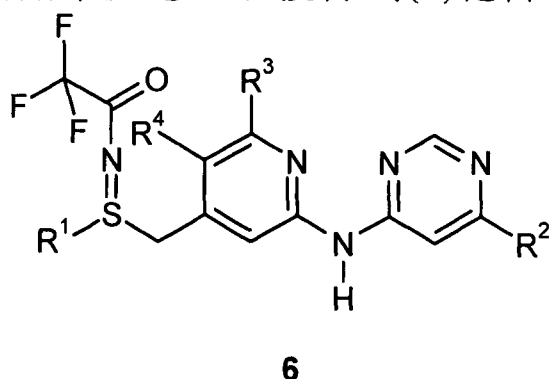


且在該方法中(若適宜)視情況使用相應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將所得化合物轉化成其溶劑合物、鹽及/或鹽之溶劑合物。

本發明進一步關於製備式(6)化合物之方法，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如針對本發明之式(I)化合物所定義，在該方法中將式(5)化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如針對本發明之式(I)化合物所定義)



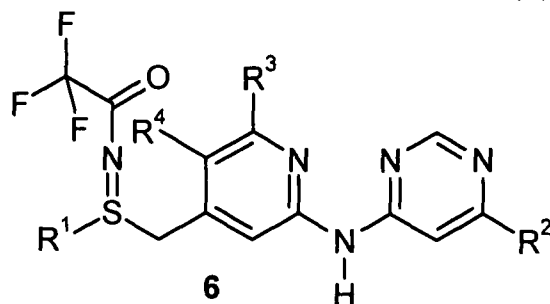
與三氟乙醯胺及1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲在第三丁醇之鹼金屬鹽存在下在環醚溶劑中反應，以獲得式(6)化合物，



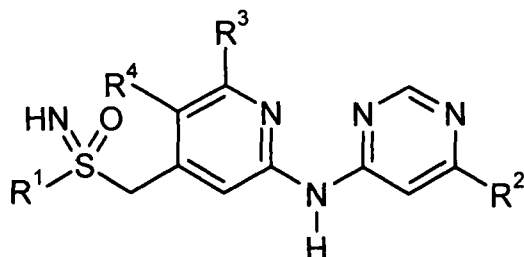
且在該方法中(若適宜)視情況使用相應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將所得化合物轉化成其溶劑合物、鹽及/或鹽之溶劑合物。

本發明進一步關於製備式(I)化合物之方法，在該方法中在式C₁-

C₂-C(O)-C₁-C₂-烷基之脂系酮溶劑中用高錳酸之鹼金屬鹽氧化式(6)化合物(其中R¹、R²、R³及R⁴係如針對本發明之式(I)化合物所定義)，

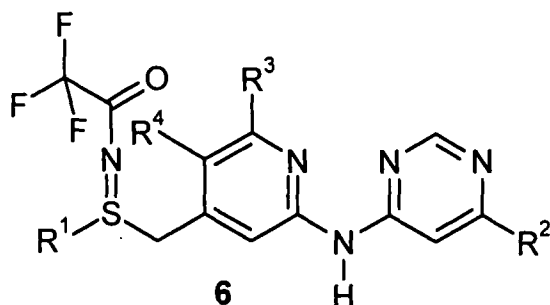


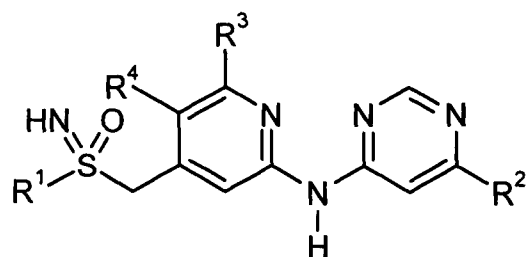
然後，若在上文所提及之氧化過程期間未裂解除去存在於式(6)化合物中之三氟乙醯基，則藉由在醇溶劑中用適宜鹼處理所得中間體來移除三氟乙醯基，以獲得式(I)化合物，其中R⁵為氫，



且在該方法中(若適宜)視情況使用相應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將所得化合物轉化成其溶劑合物、鹽及/或鹽之溶劑合物。

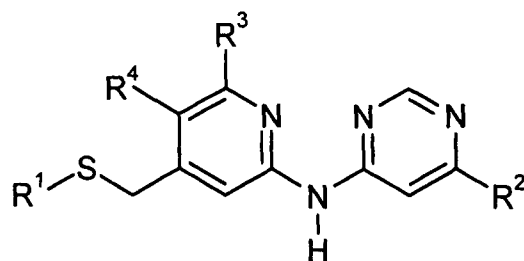
本發明進一步關於製備式(I)化合物之方法，在該方法中在選自式C₁-C₃-烷基-OH之脂系醇、水及*N,N*-二甲基甲醯胺或其混合物之溶劑中用基於過氧單硫酸鹽之氧化劑氧化式(6)化合物(其中R¹、R²、R³及R⁴係如針對本發明之式(I)化合物所定義)，以獲得式(I)化合物，其中R⁵為氫，



(I); R⁵ = H

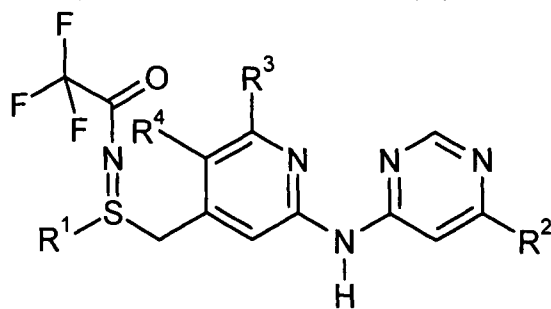
且在該方法中(若適宜)視情況使用相應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將所得化合物轉化成其溶劑合物、鹽及/或鹽之溶劑合物。

本發明進一步關於製備式(I)化合物之方法，在該方法中將式(5)化合物(其中R¹、R²、R³及R⁴係如針對本發明之式(I)化合物所定義)



5

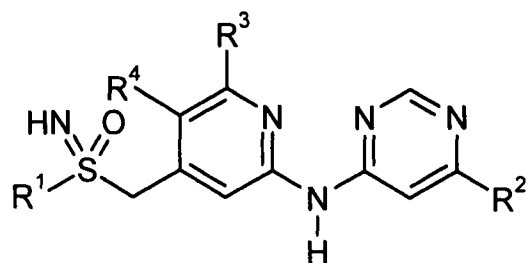
與三氟乙醯胺及1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲在第三丁醇之鹼金屬鹽存在下在環醚溶劑中反應，以獲得式(6)化合物，



6

且在該方法中，隨後在溶劑中藉由適宜氧化劑氧化該等式(6)化合物，該氧化劑係選自高錳酸之鹼金屬鹽及基於過氧單硫酸鹽之氧化劑，該溶劑係選自式C₁-C₂-C(O)-C₁-C₂-烷基之脂系酮、式C₁-C₃-烷基-OH之脂系醇、水及N,N-二甲基甲醯胺或其混合物，以獲得式(I)化合

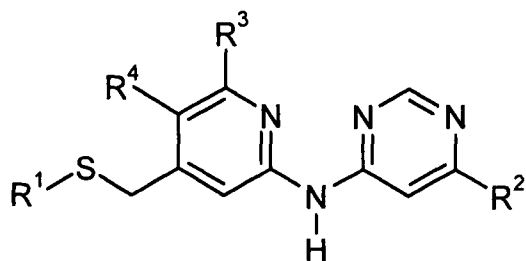
物，其中 R^5 為氫，



(I); $R^5 = H$

且在該方法中(若適宜)視情況使用相應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將所得化合物轉化成其溶劑合物、鹽及/或鹽之溶劑合物。

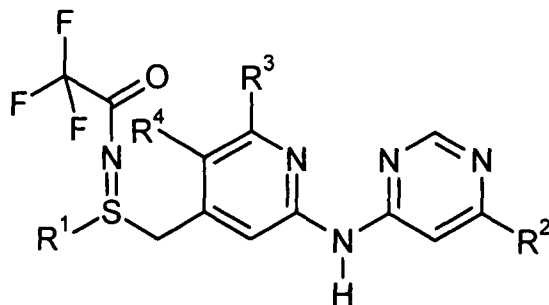
本發明進一步關於式(5)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如針對本發明之式(I)化合物所定義，



5

及其鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

本發明進一步關於式(6)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如針對本發明之式(I)化合物所定義，



6

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

本發明化合物顯示無法預測的頗具價值之藥理學及藥物動力學作用譜。

因此，其適宜用作用於治療及/或預防人類及動物病症之藥劑。

在本發明之範疇內，術語「治療」包含預防。

本發明化合物之醫藥功效可由其作為CDK9抑制劑之作用來解釋。因此，使用通式(I)化合物及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物及溶劑合物之鹽作為CDK9之抑制劑。

此外，本發明化合物顯示尤其高的抑制CDK9活性之效能(藉由CDK9/CycT1分析中之低IC₅₀值展示)。

在本發明之上下文中，關於CDK9之IC₅₀值可藉由下文方法部分中所闡述之方法來測定。較佳地，其係根據下文材料及方法部分中所闡述之方法1a. (「CDK9/CycT1激酶分析」)來測定。

出人意料的是，結果證實，與其他細胞週期蛋白依賴性蛋白質激酶相比、較佳與CDK2相比，通式(I)化合物及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物及溶劑合物之鹽選擇性抑制CDK9。因此，通式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽較佳用作CDK9之選擇性抑制劑。

本發明之通式(I)化合物顯示CDK9顯著強於CDK2之抑制。

在本發明之上下文中，關於CDK2之IC₅₀值可藉由下文方法部分中所闡述之方法來測定。較佳地，其係根據下文材料及方法部分中所闡述之方法2. (「CDK2/CycE激酶分析」)來測定。

此外，與先前技術中所闡述之CDK9抑制劑相比，本發明通式(I)之較佳化合物顯示在高ATP濃度下抑制CDK9活性之極高效能，此係藉由其在CDK9/CycT1高ATP激酶分析中之低IC₅₀值來證實。因此，該等化合物因高細胞內ATP濃度而被競爭逐出CDK9/CycT1激酶之ATP結合囊袋之機率較低(R. Copeland等人，Nature Reviews Drug Discovery

2006, 5, 730-739)。根據此性質，與傳統ATP競爭性激酶抑制劑相比，本發明化合物尤其能夠在較長時間段中抑制細胞內之CDK9/CycT1。此在向患者或動物投藥後，在藥物動力學清除介導之遞減之血清抑制劑濃度下提高抗腫瘤細胞功效。

在本發明之上下文中，關於CDK9在高ATP濃度下之 IC_{50} 值可藉由下文方法部分中所闡述之方法來測定。較佳地，其係根據如下文材料及方法部分中所闡述之方法1b（「CDK9/CycT1高ATP激酶分析」）來測定。

此外，與先前技術中所闡述之CDK9抑制劑相比，本發明式(I)之較佳化合物顯示在諸如HeLa等腫瘤細胞系中之經改良抗增殖活性。在本發明之上下文中，在諸如HeLa等腫瘤細胞系中之抗增殖活性較佳係根據如下文材料及方法部分中所闡述之方法3.（「增殖分析」）來測定。

此外，與先前技術中所闡述之化合物相比，本發明式(I)之較佳化合物出人意料地顯示在pH 6.5之水中之溶解度增加。

在本發明之上下文中，在pH 6.5之水中之溶解度較佳係根據如下文材料及方法部分中所闡述之方法4a.（「平衡搖瓶溶解度分析，水中之熱力學溶解度」）來測定。

此外，本發明式(I)之較佳化合物之特徵在於與自先前技術已知之化合物相比經改良之藥物動力學性質，例如透過Caco-2細胞單層之表觀Caco-2滲透率(P_{app} A-B)增加。

此外，本發明式(I)之較佳化合物之特徵在於與自先前技術已知之化合物相比經改良之藥物動力學性質，例如自基底區室透過Caco-2細胞單層至頂端區室之流出比(流出比 = P_{app} B-A / P_{app} A-B)減小。

在本發明之上下文中，自基底區室至頂端區室之表觀Caco-2滲透率值(P_{app} A-B)或流出比(定義為比率($(P_{app}$ B-A) / (P_{app} A-B)))較佳係根

據下文材料及方法部分中所闡述之方法5. (「Caco-2滲透分析」)來測定。

此外，本發明式(I)之較佳化合物並未顯示碳酸酐酶-1或-2之顯著抑制(IC_{50} 值大於10 μM)且因此顯示與彼等先前技術中所闡述含有磺醯胺基團之CDK抑制劑相比經改良之負效應特徵，該等先前技術中所闡述之CDK抑制劑抑制碳酸酐酶-1或-2。在本發明之上下文中，碳酸酐酶-1及-2抑制較佳係根據下文材料及方法部分中所闡述之方法6. (「碳酸酐酶分析」)來測定。

本發明之又一標的物係本發明通式(I)化合物之用途，其用於治療及/或預防病症，較佳與CDK9活性相關或由其介導之病症，尤其過度增殖性病症、病毒引起之傳染病及/或心血管疾病，更佳過度增殖性病症。

本發明化合物可用於抑制CDK9之活性或表現。因此，預期式(I)化合物可作為有價值之治療劑。因此，在另一實施例中，本發明提供治療需要該治療之患者之與CDK9活性相關或由其介導之病症的方法，該方法包括向該患者投與有效量之如上文所定義之式(I)化合物。在某些實施例中，與CDK9活性相關之病症係過度增殖性病症、病毒引起之傳染病及/或心血管疾病，更佳係過度增殖性病症，尤其癌症。

本文件通篇所述之術語「治療 (treating或treatment)」使用常規含義，例如管理或護理個體以達成抵抗、減輕、減少、解除、改良疾病或病症(例如癌)之病況之目的。

術語「個體」或「患者」包含以下生物體：能夠罹患細胞增殖性病症或與程式化細胞死亡(凋亡)減少或不充分相關之病症，或可以其他方式受益於本發明化合物之投與，例如人類及非人類動物。較佳人類包含患有或易患如本文所闡述之細胞增殖性病症或相關狀態之人

類患者。術語「非人類動物」包含脊椎動物，例如哺乳動物(例如非人類靈長類動物、綿羊、牛、犬、貓及齧齒類動物(例如，小鼠))及非哺乳動物(例如雞、兩棲動物、爬行動物等)。

術語「與CDK9相關或由CDK9介導之病症」應包含與CDK9活性相關或涉及CDK9活性之疾病(例如CDK9之過度活化)及該等疾病伴發之病況。「與CDK9有關或由CDK9介導之病症」之實例包含因調節CDK9活性之基因(例如LARP7、HEXIM1/2或7sk snRNA)之突變致使CDK9活性增加所引起之病症、或因病毒蛋白(例如HIV-TAT或HTLV-TAX)活化CDK9/細胞週期蛋白T/RNA聚合酶II複合物致使CDK9活性增加所引起之病症、或因促有絲分裂信號途徑活化致使CDK9活性增加所引起之病症。

術語「CDK9之過度活化」係指與正常未患病細胞相比CDK9之酶活性增加，或其係指導致不期望細胞增殖或導致程式化細胞死亡(凋亡)減少或不充分之CDK9活性增加、或導致CDK9持續激活之突變。

術語「過度增殖性病症」包含涉及不期望或不受控細胞增殖之病症且其包含涉及程式化細胞死亡(凋亡)減少或不充分之病症。本發明化合物可用於防止、抑制、阻斷、減少、減小、控制(等)細胞增殖及/或細胞分裂及/或產生凋亡。此方法包括向有需要之個體(包含哺乳動物(包含人類))投與一定量之有效治療或預防該病症之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物。

過度增殖性病症在本發明之上下文中包含(但不限於)例如牛皮癬、癬痕瘤及其他侵襲皮膚之增生、子宮內膜異位症、骨骼病症、血管生成性或血管增殖性病症、肺部高血壓、纖維化病症、系膜細胞增殖性病症、結腸息肉、多囊性腎疾病、良性前列腺肥大症(BPH)及固體腫瘤，例如乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、尿路

癌、眼癌、肝癌、皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺、甲狀腺及其遠端轉移。彼等病症亦包含淋巴瘤、肉瘤及白血病。

乳癌之實例包含(但不限於)侵襲性腺管癌、侵襲性小葉癌、原位腺管癌及原位小葉癌以及犬類或貓乳癌。

呼吸道癌之實例包含(但不限於)小細胞及非小細胞肺癌以及支氣管腺瘤、胸膜肺胚細胞瘤及間皮瘤。

腦癌之實例包含(但不限於)腦幹及下丘腦膠質瘤、小腦及大腦星細胞瘤、神經膠母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層及松果體瘤。

雄性生殖器官之腫瘤包含(但不限於)前列腺癌及睪丸癌。雌性生殖器官之腫瘤包含(但不限於)子宮內膜癌、宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌以及子宮肉瘤。

消化道之腫瘤包含(但不限於)肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰臟癌、直腸癌、小腸癌、唾液腺癌、肛門腺腺癌及肥胖細胞瘤。

尿路之腫瘤包含(但不限於)膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌以及遺傳性及突發性乳頭狀腎癌。

眼癌包含(但不限於)眼內黑素瘤及視網膜母細胞瘤。

肝癌之實例包含(但不限於)肝細胞癌(具有或不具有纖維板層變體之肝細胞癌瘤)、膽管癌(肝管膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

皮膚癌包含(但不限於)鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑素瘤、默克爾細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)、非黑素瘤皮膚癌及肥胖細胞癌。

頭頸癌包含(但不限於)喉癌、下嚥癌、鼻咽癌、口咽癌、唇及口腔癌、鱗狀細胞癌及口黑瘤。

淋巴瘤包含(但不限於) AIDS相關性淋巴瘤、非何傑金氏淋巴瘤

(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、何傑金氏病及中樞神經系統淋巴瘤。

肉瘤包含(但不限於)軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤、橫紋肌肉瘤、惡性組織球病、纖維肉瘤、血管肉瘤、血管外皮細胞瘤及平滑肌肉瘤。

白血病包含(但不限於)急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性髓性白血病及多毛細胞白血病。

可使用本發明化合物及方法治療之纖維化增殖性病症(即細胞外基質之異常形成)包含肺纖維化、動脈粥樣硬化、再狹窄、肝硬化及系膜細胞增殖性病症，包含諸如以下等腎疾病：腎小球腎炎、糖尿病腎病、惡性腎硬化、血栓形成性微血管症候群、移植排斥及腎絲球病變。

可藉由投與本發明化合物治療之人類或其他哺乳動物之其他病況包含腫瘤生長、視網膜病(包含糖尿病性視網膜病、缺血性視網膜靜脈阻塞、早產兒之視網膜病及年齡相關之黃斑點退化)、類風濕性關節炎、牛皮癬及與表皮下水泡形成相關之大皰病症(包含大皰性天皰瘡樣病、多形性紅斑及泡疹樣皮炎)。

本發明化合物亦可用於預防及治療氣道及肺疾病、胃腸道疾病以及膀胱及膽管疾病。

上文所提及之該等病症已在人類中經充分表徵，且亦以類似病因存在於包含哺乳動物在內之其他動物中，且其可藉由投與本發明醫藥組合物來治療。

在本發明之又一態樣中，本發明化合物係用於預防及/或治療傳染病、尤其病毒引起之傳染病之方法中。病毒引起之傳染性疾病(包含機會性疾病)係由逆轉錄病毒、嗜肝性DNA病毒、皰疹病毒、黃病毒科及/或腺病毒引起。在此方法之又一較佳實施中，逆轉錄病毒係

選自慢病毒或致癌逆轉錄病毒，其中慢病毒係選自包括以下之群：HIV-1、HIV-2、FIV、BIV、SIV、SHIV、CAEV、VMV或EIAV，較佳為HIV-1或HIV-2，且其中致癌逆轉錄病毒係選自以下之群：HTLV-I、HTLV-II或BLV。在此方法之又一較佳實施例中，嗜肝性DNA病毒係選自HBV、GSHV或WHV，較佳為HBV，皰疹病毒係選自包括以下之群：HSV I、HSV II、EBV、VZV、HCMV或HHV 8，較佳為HCMV，且黃病毒科係選自HCV、西尼羅熱(West nile)或黃熱病。

通式(I)化合物亦可用於預防及/或治療諸如以下等心血管疾病：心肥大、成人先天性心臟病、動脈瘤、穩定型心絞痛、不穩定型心絞痛、心絞痛、血管神經病性水腫、主動脈瓣狹窄、主動脈瘤、心律不整、心律不整性右心室發育不良、動脈硬化、動靜脈畸形、心房顫動、貝切特症候群(Behcet syndrome)、心搏過緩、心包填塞、心臟擴大、充血性心肌病、肥厚性心肌病、限制性心肌病、心血管疾病預防、頸動脈狹窄、大腦出血、丘格-斯特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、糖尿病、愛潑斯坦異常(Ebstein's Anomaly)、艾森門格綜合徵(Eisenmenger complex)、膽固醇栓塞症、細菌性心內膜炎、纖維肌性發育不全、先天性心臟缺陷、心臟病、充血性心臟衰竭、心臟瓣膜疾病、心臟病發作、硬腦膜外血腫、硬腦膜下血腫、希佩爾-林道病(Hippel-Lindau disease)、充血、高血壓、肺部高血壓、肥厚性生長、左心室肥大、右心室肥大、左心發育不全症候群、低血壓、間歇性跛行、缺血性心臟病、克-特-韋三氏症候群(Klippel-Trenaunay-Weber syndrome)、外側延髓症候群、QT延長症候群、二尖瓣脫垂、毛毛樣腦血管病、皮膚黏膜淋巴結症候群、心肌梗塞、心肌缺血、心肌炎、心包炎、外周血管疾病、靜脈炎、結節性多動脈炎、肺動脈瓣閉鎖、雷諾氏病(Raynaud disease)、再狹窄、斯內登症候群(Sneddon syndrome)、狹窄症、上腔靜脈症候群、X症候群、心搏過速、高安動

脈炎(Takayasu's arteritis)、遺傳性出血性毛細血管擴張、毛細血管擴張、顫動脈炎、法樂四聯症(tetralogy of fallot)、血栓閉塞性血管炎、血栓形成、血栓栓塞、三尖瓣閉鎖、靜脈曲張、血管疾病、血管炎、血管痙攣、心室纖維性顫動、威廉斯症候群(Williams syndrome)、外周血管疾病、靜脈曲張及腿潰瘍、深靜脈血栓形成、沃夫-帕金森-懷特症候群(Wolff-Parkinson-White syndrome)。

較佳者係心臟肥大、成人先天性心臟病、動脈瘤、咽峽炎、心絞痛、心律不整、心血管疾病預防、心肌病、充血性心臟衰竭、心肌梗塞、肺部高血壓、肥厚性生長、再狹窄、狹窄、血栓形成及動脈硬化。

本發明之又一標的物係本發明通式(I)化合物之用途，其用於治療及/或預防病症，尤其上文所提及之病症。

本發明之又一標的物係本發明通式(I)化合物之用途，其用於治療及/或預防病症，尤其肺癌(尤其非小細胞肺癌)、前列腺癌(尤其激素非依賴性人類前列腺癌)、子宮頸癌(包含多藥物抗性人類子宮頸癌)、結腸直腸癌、黑色素瘤、卵巢癌或白血病(尤其急性骨髓樣白血病)。

本發明之又一標的物係本發明化合物用於治療及/或預防上文所提及病症之方法中。

本發明之較佳標的物係本發明化合物用於治療及/或預防以下疾病之方法中：肺癌(尤其非小細胞肺癌)、前列腺癌(尤其激素非依賴性人類前列腺癌)、子宮頸癌(包含多藥物抗性人類子宮頸癌)、結腸直腸癌、黑色素瘤、卵巢癌或白血病(尤其急性骨髓樣白血病)。

本發明之又一標的物係本發明化合物之用途，其用於製造用來治療及/或預防病症、尤其上文所提及病症之藥劑。

本發明之較佳標的物係本發明化合物之用途，其用於製造用來

治療及/或預防以下疾病之藥劑：肺癌(尤其非小細胞肺癌)、前列腺癌(尤其激素非依賴性人類前列腺癌)、子宮頸癌(包含多藥物抗性人類子宮頸癌)、結腸直腸癌、黑色素瘤、卵巢癌或白血病(尤其急性骨髓樣白血病)。

本發明之又一標的物係使用有效量之本發明化合物治療及/或預防病症、尤其上文所提及病症之方法。

本發明之較佳標的物係用於治療及/或預防以下疾病之方法：肺癌(尤其非小細胞肺癌)、前列腺癌(尤其激素非依賴性人類前列腺癌)、子宮頸癌(包含多藥物抗性人類子宮頸癌)、結腸直腸癌、黑色素瘤、卵巢癌或白血病(尤其急性骨髓樣白血病)。

本發明之另一態樣係關於醫藥組合，其包括本發明之通式(I)化合物與至少一或多種其他活性成份之組合。

如本文所使用，術語「醫藥組合」係指至少一種本發明通式(I)化合物作為活性成份與至少一種含或不含其他成份之其他活性成份、載劑、稀釋劑及/或溶劑之組合。

本發明之另一態樣係關於醫藥組合物，其包括本發明通式(I)化合物與醫藥上適宜之惰性無毒佐劑之組合。

如本文所使用，術語「醫藥組合物」係指至少一種醫藥活性劑與至少一種其他成份、載劑、稀釋劑及/或溶劑之蓋倫調配物(galenic formulation)。

本發明之另一態樣係關於本發明之醫藥組合及/或醫藥組合物之用途，其用於治療及/或預防病症、尤其上文所提及之病症。

式(I)化合物可以單獨醫藥劑或與一或多種額外治療劑之組合形式投與，其中該組合未產生不可接受之不利效應。此醫藥組合包含含有式(I)化合物及一或多種額外治療劑之單一醫藥劑量調配物之投與以及式(I)化合物與每一額外治療劑以其自身單獨醫藥劑量調配物形式之

投與。例如，式(I)化合物及治療劑可以單一口服劑量組合物(例如錠劑或膠囊)一起投與患者，或每一藥劑可以單獨劑量調配物投與。

在使用單獨劑量調配物時，可大體上同時(例如併發地)或在分開交錯之時間(例如依序地)投與式(I)化合物及一或多種額外治療劑。

具體而言，本發明化合物可與其他抗腫瘤劑以固定或單獨組合使用，該等抗腫瘤劑係例如烷基化劑、抗代謝藥、源於植物之抗腫瘤劑、激素治療劑、拓撲異構酶抑制劑、喜樹鹼(camptothecin)衍生物、激酶抑制劑、靶向藥物、抗體、干擾素及/或生物反應改質劑、抗血管生成化合物及其他抗腫瘤藥物。就此而言，以下為與本發明化合物組合使用之第二藥劑之非限制實例列表：

- 烷基化劑，包含(但不限於)氮芥*N*-氧化物、環磷醯胺、異環磷醯胺、塞替派(thiotepa)、雷莫司汀(ranimustine)、尼莫司汀(nimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、六甲蜜胺(altretamine)、阿帕茲醯(apaziquone)、溴他利星(brostallicin)、苯達莫司汀((bendamustine)、卡莫司汀(carmustine)、雌莫司汀(estrामustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、馬磷醯胺(mafosfamide)、苯達莫司汀(bendamustine)及二溴衛矛醇(mitolactol)；鉑配位之烷基化化合物，包含(但不限於)順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、依他鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及沙鉑(satraplatin)；

- 抗代謝藥，包含(但不限於)甲胺蝶呤、6-巯基嘌呤核糖苷、巯嘌呤、5-氟尿嘧啶單獨或與以下之組合：甲硫四氫葉酸(leucovorin)、替加氟(tegafur)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosfate)、依諾他濱(enocitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、氟達拉濱

(fludarabine)、5-阿紫胞苷(5-azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、地西他濱(decitabine)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、乙炔基胞苷(ethynylcytidine)、胞嘧啶阿糖核苷(cytosine arabinoside)、羥基脲、美法侖(melphalan)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲塞(nolatrexed)、奧氟司氟特(ocfosfite)、培美曲塞二鈉(disodium pemetrexed)、噴司他丁(pentostatin)、培裏克松(pelitrexol)、雷替曲塞(raltitrexed)、非洛地平(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、阿糖腺苷(vidarabine)、長春新鹼(vincristine)及長春瑞濱(vinorelbine)；

- 激素治療劑，包含(但不限於)依西美坦(exemestane)、醋酸亮丙瑞林(Lupron)、阿那曲唑(anastrozole)、度骨化醇(doxercalciferol)、法屈唑(fadrozole)、福美坦(formestane)、11- β 羥基固醇脫氫酶1抑制劑、17- α 羥化酶/17,20裂解酶抑制劑(例如乙酸阿比特龍(abiraterone acetate))、5- α 還原酶抑制劑(例如非那雄胺(finasteride)及愛普列特(epristeride))、抗雌激素藥(例如枸橼酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)及氟維司群(fulvestrant))、替瑞司他(Trelstar)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、拉索昔芬(lasofexifene)、來曲唑(letrozole)、抗雄激素藥(例如比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、米非司酮(mifepristone)、尼魯米特(nilutamide)、康士得(Casodex))及抗黃體激素藥及其組合；

- 源於植物之抗腫瘤物質，包含(例如)彼等選自有絲分裂抑制者，例如埃博黴素(epothilone) (例如沙戈匹隆(sagopilone)、伊沙匹隆(ixabepilone)及埃博黴素B)、長春鹼(vinblastine)、長春氟寧(vinflunine)、多西他賽(docetaxel)及紫杉醇；

- 細胞毒性拓撲異構酶抑制劑，包含(但不限於)阿柔比星(aclarubicin)、多柔比星(doxorubicin)、胺蔡非特(amonafide)、貝洛替

康(belotecan)、喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、9-胺基喜樹鹼、二氟替康(diflomotecan)、伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、伊都特瑞(edotecarin)、表柔比星(epimbicin)、依託泊苷(etoposide)、依沙替康(exatecan)、吉馬替康(gimatecan)、勒托替康(lurtotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吡喃阿黴素(pirambicin)、匹善重(pixantrone)、盧比替康(rubitecan)、索布佐生(sobuzoxane)、他氟普沙(tafluposide)及其組合；

- 免疫藥，包含干擾素，例如干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a及干擾素 γ -n1；及其他免疫增強劑，例如L19-IL2及其他IL2衍生物、非格司亭(filgrastim)、香菇多糖、裂褶多糖(sizofilan)、泰斯(TheraCys)、烏苯美司(ubenimex)、阿地白介素(aldesleukin)、阿倫珠單抗(alemtuzumab)、BAM-002、達卡巴咁(dacarbazine)、達克珠單抗(daclizumab)、地尼白介素(denileukin)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、奧佐米星(ozogamicin)、替伊莫單抗(ibritumomab)、咪喹莫特(imiquimod)、來格司亭(lenograstim)、香菇多糖、黑色素瘤疫苗(Corixa)、莫拉司亭(molgramostim)、沙格司亭(sargramostim)、他索那敏(tasonermin)、替克白介素(tecleukin)、胸腺法新(thymalfasin)、托西莫單抗(tositumomab)、維魯利秦(Vimlizin)、依帕珠單抗(epratuzumab)、米妥莫單抗(mitumomab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕木單抗(pemtumomab)及普魯汶(Provenge)；Merial黑色素瘤疫苗；

- 生物反應改質劑係可改質活的有機體或生物反應(例如組織細胞之存活、生長或分化)之防禦機制以使其具有抗腫瘤活性之試劑；該等試劑包含(例如)雲芝素(krestin)、蘑菇多糖、西佐喃(sizofiran)、溶鏈菌素(picibanil)、匹洛恩(ProMune)及烏苯美司；

- 抗血管生成化合物，包含(但不限於)阿維A (acitretin)、阿柏西

普(aflibercept)、血管他丁(angiostatin)、阿匹利定(aplidine)、阿森他(asentar)、阿西替尼(axitinib)、瑞森汀(recentin)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、丙胺酸布立尼布(brivanib alaninate)、西侖吉肽(cilengitide)、考布他汀(combretastatin)、DAST、內皮他丁(endostatin)、芬維A鉍(fenretinide)、鹵夫酮(halofuginone)、帕唑帕尼(pazopanib)、蘭尼單抗(ranibizumab)、瑞馬司他(rebimastat)、瑞莫韋比(removab)、雷利米得(revlimid)、索拉非尼(sorafenib)、瓦他拉尼(vatalanib)、角鯊胺、舒尼替尼(sunitinib)、替拉替尼(telatinib)、沙立度胺(thalidomide)、尿激酶(ukrain)及維他辛(vitaxin)；

- 抗體，包含(但不限於)曲妥珠單抗(trastuzumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、貝伐珠單抗、利妥昔單抗(rituximab)、替西莫單抗(ticilimumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、魯昔單抗(lumiliximab)、卡妥索單抗(catumaxomab)、阿塞西普(atacicept)、奧戈伏單抗及阿侖珠單抗；

- VEGF抑制劑，例如索拉非尼、DAST、貝伐珠單抗、舒尼替尼、瑞森汀、阿西替尼、阿柏西普、替拉替尼、丙胺酸布立尼布、瓦他拉尼、帕唑帕尼及蘭尼單抗；帕拉底奧(Palladia)；

- EGFR (HER1) 抑制劑，例如西妥昔單抗、帕尼單抗(panitumumab)、維克替比(vectibix)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)及凡德他尼(Zactima)；

- HER2抑制劑，例如拉帕替尼(lapatinib)、曲妥珠單抗及帕妥珠單抗(pertuzumab)；

- mTOR 抑制劑，例如特癌適(temsirolimus)、西羅莫司(sirolimus)/雷帕黴素(Rapamycin)及依維莫司(everolimus)；

- c-Met抑制劑；

- PI3K及AKT抑制劑；

- CDK 抑制劑，例如羅可韋汀 (roscovitine) 及夫拉平度 (flavopiridol)；
- 紡錘體組裝檢查點抑制劑及靶向抗有絲分裂劑，例如PLK抑制劑、極光抑制劑(例如禾比瑞丁(Hesperadin))、檢查點激酶抑制劑及KSP抑制劑；
- HDAC 抑制劑，例如帕比司他 (panobinostat)、伏立諾他 (vorinostat)、MS275、比利諾他(belinostat)及LBH589；
- HSP90及HSP70抑制劑；
- 蛋白酶體抑制劑，例如硼替佐米 (bortezomib) 及卡非佐米 (carfilzomib)；
- 絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，包含MEK抑制劑(例如RDEA 119) 及Raf抑制劑(例如索拉非尼)；
- 法尼基轉移酶抑制劑，例如替吡法尼 (tipifarnib)；
- 酪胺酸激酶抑制劑，包含(例如)達沙替尼 (dasatinib)、尼洛替尼 (nilotinib)、DAST、博舒替尼 (bosutinib)、索拉非尼、貝伐珠單抗、舒尼替尼、AZD2171、阿西替尼、阿柏西普、替拉替尼、甲磺酸伊馬替尼 (imatinib mesylate)、丙胺酸布立尼布、帕唑帕尼、蘭尼單抗、瓦他拉尼、西妥昔單抗、帕尼單抗、維克替比、吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗及c-Kit抑制劑；帕拉底奧、馬賽替尼 (masitinib)；
- 維生素D受體激動劑；
- Bcl-2蛋白抑制劑，例如奧巴克拉 (obatoclax)、奧利默森鈉 (oblimersen sodium)及棉酚；
- 分化簇20受體拮抗劑，例如利妥昔單抗；
- 核糖核苷酸還原酶抑制劑，例如吉西他濱；
- 腫瘤壞死凋亡誘導配體受體1激動劑，例如馬帕托單抗

(mapatumumab)；

- 5-羥色胺受體拮抗劑，例如rEV598、紮利羅登(xaliprode)、鹽酸帕洛司瓊(palonosetron hydrochloride)、格蘭塞隆(granisetron)、辛多(Zindol)及AB-1001；
- 整聯蛋白抑制劑，包含 $\alpha 5$ - $\beta 1$ 整聯蛋白抑制劑，例如E7820、JSM 6425、沃羅西單抗(volociximab)及內皮他丁；
- 雄激素受體拮抗劑，包含(例如)癸酸諾龍(nandrolone decanoate)、氟甲睪酮(flouxymesterone)、甲睪酮(Android)、前列腺康(Prost-aid)、雄氮芥(andromustine)、比卡魯胺、氟他胺、脫輔基環丙孕酮(apo-cyproterone)、脫輔基氟他胺、乙酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、色普龍(Androcur)、泰比(Tabi)、乙酸環丙孕酮及尼魯米特；
- 芳香酶抑制劑，例如阿那曲唑、來曲唑、睪內酯(testolactone)、依西美坦、胺魯米特及福美坦；
- 基質金屬蛋白酶抑制劑；
- 其他抗癌劑，包含(例如)阿利維A酸(alitretinoin)、安普利近(ampligen)、阿曲生坦(atrasentan)、貝沙羅汀(bexarotene)、硼替佐米、波生坦(bosentan)、骨化三醇(calcitriol)、依昔舒林(exisulind)、福莫司汀、伊班膦酸(ibandronic acid)、米替福新(miltefosine)、米托蒽醌、I-門冬醯胺酶、丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪、羥基脲、培門冬酶(pegaspargase)、噴司他丁、他紮羅汀(tazaroten)、萬珂(velcade)、硝酸鎂、坎磷醯胺(canfosfamide)、達瑞那辛(darinaparsin)及維甲酸。

本發明化合物亦可與輻射療法及/或外科手術聯合用於癌症治療中。

通常，細胞毒性及/或細胞生長抑制劑與本發明化合物或組合物

組合使用將用於：

- (1) 與投與單獨任一藥劑相比，在減緩腫瘤生長或甚至消除腫瘤中產生較佳功效，
- (2) 使得可投與較少量之所投與化學治療劑，
- (3) 提供化學治療性治療，其在患者中耐受良好且有害藥理學併發症少於使用單一藥劑化學療法及某些其他組合療法所觀察到之併發症，
- (4) 可治療哺乳動物、尤其人類之較廣譜之不同癌症類型，
- (5) 在所治療患者中提供較高反應率，
- (6) 與標準化學療法治療相比，在所治療患者中提供較長存活時間，
- (7) 提供較長腫瘤進展時間，及/或
- (8) 與其他癌症藥劑組合產生拮抗效應之已知情形相比，產生至少與單獨使用彼等藥劑同樣良好之功效及耐受性結果。

此外，在研究及診斷中式(I)化合物可原樣或以組合物使用，或作為分析參考標準及諸如此類，此為業內所熟知。

本發明化合物可在全身及/或局部起作用。出於此目的，其可以適宜方式投與，例如藉由口服、非經腸、經肺、經鼻、舌下、經舌、經頰、經直腸、經皮、穿皮、經結膜或耳途徑或以移植物或支架形式。

對於該等投與途徑，可以適宜施加形式投與本發明化合物。

適於口服投與之投與形式係如先前技術中所闡述起作用且快速及/或以改質形式遞送本發明化合物且包括呈結晶及/或非晶型及/或溶解形式之本發明化合物者，例如錠劑(包衣或未包衣，例如提供有腸溶包衣或延遲溶解或不溶且控制本發明化合物釋放之包衣的錠劑)、在口腔中快速分解之錠劑或膜/薄片、膜/凍乾物、膠囊(例如硬或軟明

膠膠囊)、糖包衣錠劑、顆粒、丸劑、粉劑、乳液、懸浮液、氣溶膠或溶液。

可進行非經腸投與以避免吸收步驟(例如靜脈內、動脈內、心內、脊柱內或腰內)或包含吸收步驟(例如肌內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)。適用於非經腸投與之投與形式尤其係呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾劑或無菌粉劑之形式之注射及輸注製劑。

適於其他投與途徑之實例係用於吸入(尤其粉末吸入器、噴霧器)、滴鼻劑/溶液/噴霧之醫藥形式；用於經舌、舌下或經頰投與之錠劑、膜/薄片或膠囊、栓劑、眼或耳製劑、陰道膠囊、水性懸浮液(洗液、振盪混合物)、親脂性懸浮液、軟膏、乳霜、穿皮治療系統(例如硬膏劑)、牛乳、膏糊、泡沫、撒布劑、移植物或支架。

本發明化合物可轉化成所述投與形式。此可以本身已知之方式藉由與醫藥上適宜之惰性無毒佐劑混合來達成。該等佐劑尤其包含載劑(例如微晶纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如液體聚乙二醇)、乳化劑及分散劑或潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉、聚氧基山梨醇油酸酯)、黏合劑(例如聚乙烯吡咯啉酮)、合成及天然聚合物(例如白蛋白)、穩定劑(例如抗氧化劑，例如抗壞血酸)、著色劑(例如無機顏料，例如氧化鐵)及味道及/或氣味遮蔽劑。

本發明另外提供包括至少一種本發明化合物、通常連同一或多種醫藥上適宜之惰性無毒佐劑之藥劑，及其用於上文所提及目的之用途。

當本發明化合物係作為醫藥投與人類或動物時，其可以原樣或作為醫藥組合物投與，該醫藥組合物含有(例如) 0.1%至99.5% (更佳0.5%至90%)活性成份與一或多種醫藥上適宜之惰性無毒佐劑之組合。

無論所選投與途徑如何，本發明通式(I)化合物及/或本發明之醫

藥組合物係藉由彼等熟習此項技術者已知之習用方法調配成醫藥上可接受之劑型。

本發明醫藥組合物中活性成份之實際劑量值及投與時程可有所變化，以獲得對於具體患者可有效達成期望治療反應而對該患者不具毒性之活性成份的量。

材料及方法：

除非另外指明，否則下列測試及實例中之百分比數據係重量百分比；份數係重量份數。液體/液體溶液之溶劑比率、稀釋比率及濃度數據在每一情形下皆係基於體積計。

在所選生物學分析法中對實例進行一或多次測試。當進行一次以上測試時，以平均值或以中位值報告數據，其中

- 平均值，亦稱作算術平均值，其代表所獲得值之和除以所測試之次數，且
- 中位值代表值群在以升序或降序排列時之中間數。若數據組中各值之數目係奇數，則中位值係中間值。若數據組中各值之數目係偶數，則中位值係兩個中間值之算術平均值。

各實例合成一或多次。當合成一次以上時，來自生物學分析法之數據代表利用自測試一或多次合成批料獲得之數據組計算之平均值或中位值。

可根據以下分析及方法來測定化合物之活體外藥理學性質。

1a. CDK9/CycT1激酶分析：

採用如以下段落中所闡述之CDK9/CycT1 TR-FRET分析法來定量本發明化合物之CDK9/CycT1抑制活性。

重組全長His標記之人類CDK9及CycT1係自Invitrogen (目錄編號PV4131)購得，其表現於昆蟲細胞中且藉由Ni-NTA親和層析法純化。使用生物素化肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C末端呈醯胺形式)

作為激酶反應之受質，其可自(例如) JERINI Peptide Technologies公司(德國柏林)購得。

分析時，吸取50 nl測試化合物存於DMSO中之100倍濃縮溶液加至黑色小容量384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德國)中，添加2 μ l CDK9/CycT1存於水性分析緩衝液[50 mM Tris/HCl (pH 8.0)、10 mM $MgCl_2$ 、1.0 mM二硫蘇糖醇、0.1 mM正鈳酸鈉、0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]中之溶液且在22°C下將該混合物培育15 min，讓測試化合物在開始激酶反應之前與酶預先結合。然後添加3 μ l腺苷三磷酸(ATP, 16.7 μ M =>5 μ l分析體積中之最終濃度係10 μ M)及受質(1.67 μ M =>5 μ l分析體積中之最終濃度係1 μ M)存於分析緩衝液中之溶液開始激酶反應，且在22°C下將所得混合物培育25 min之反應時間。端視酶批料之活性來調節CDK9/CycT1之濃度並經適當選擇以使分析在線性範圍內，典型濃度介於1 μ g/ml範圍內。藉由添加以下溶液來終止反應：TR-FRET檢測試劑(0.2 μ M鏈黴抗生物素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]及來自BD Pharmingen之1 nM抗RB (pSer807/pSer811)-抗體[558389號]及1.2 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品編號AD0077])存於EDTA水溶液(100 mM EDTA，存於100 mM HEPES/NaOH (pH 7.0)中之0.2% (w/v)牛血清白蛋白)中之5 μ l溶液。

在22°C下將所得混合物培育1 h以允許在磷酸化之生物素化肽與檢測試劑之間形成複合物。隨後，藉由量測自Eu-螯合物至鏈黴抗生物素-XL之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，在350 nm下激發後，在620 nm及665 nm下用HTRF讀取器(例如Rbystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, 德國)或Viewlux (Perkin-Elmer))量測螢光發射。將665 nm及622 nm下發射之比率作為磷酸化受質之量的量度。將數據正規化(無抑制劑之酶反應= 0%抑制，不存在酶之所有其他分

析組份= 100%抑制)。通常在相同微量滴定板上以11種介於20 μM 至0.1 nM範圍內(20 μM 、5.9 μM 、1.7 μM 、0.51 μM 、0.15 μM 、44 nM、13 nM、3.8 nM、1.1 nM、0.33 nM及0.1 nM，在分析前以於DMSO中之100倍濃縮溶液之含量藉由1:3.4連續稀釋來製備稀釋系列)之不同濃度一式兩份地來測試測試化合物每一濃度之值，且使用內部軟體藉由4參數擬合來計算 IC_{50} 值。

1b. CDK9/CycT1高ATP激酶分析

在預培育酶及測試化合物之後，採用如以下段落中所闡述之CDK9/CycT1 TR-FRET分析來定量本發明化合物在高ATP濃度下之CDK9/CycT1抑制活性。

重組全長His標記之人類CDK9及CycT1係自Invitrogen (目錄編號PV4131)購得，其表現於昆蟲細胞中且藉由Ni-NTA親和層析來純化。使用生物素化肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG (呈醯胺形式之C末端)作為激酶反應之受質，其可自(例如) JERINI peptide technologies公司(德國柏林)購得。

就分析而言，將測試化合物存於DMSO中之50 nl 100倍濃縮溶液吸取至黑色低容量384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德國)中，添加CDK9/CycT1存於水性分析緩衝液[50 mM Tris/HCl (pH 8.0)、10 mM MgCl_2 、1.0 mM二硫蘇糖醇、0.1 mM正鈇酸鈉、0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]中之2 μl 溶液且在22°C下將該混合物培育15 min，以允許在開始激酶反應之前使測試化合物與酶預結合。然後藉由添加腺苷三磷酸(ATP, 3.3 mM => 5 μl 分析體積中之最終濃度係2 mM)及受質(1.67 μM => 5 μl 分析體積中之最終濃度係1 μM)存於分析緩衝液中之3 μl 溶液來起始激酶反應，且在22°C下將所得混合物培育25 min之反應時間。端視酶批料之活性來調節CDK9/CycT1之濃度並經適當選擇以使分析在線性範圍內，典型濃度介於0.5 $\mu\text{g/ml}$ 範圍內。

藉由添加以下溶液來終止反應：TR-FRET檢測試劑(0.2 μ M鏈黴抗生物素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]及來自BD Pharmingen之1 nM抗RB (pSer807/pSer811)-抗體[558389號]及1.2 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品編號AD0077])存於EDTA水溶液(100 mM EDTA，存於100 mM HEPES/NaOH (pH 7.0)中之0.2% (w/v)牛血清白蛋白)中之5 μ l溶液。

在22°C下將所得混合物培育1 h以允許在磷酸化之生物素化肽與檢測試劑之間形成複合物。隨後，藉由量測自Eu-螯合物至鏈黴抗生物素-XL之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，在350 nm下激發後，在620 nm及665 nm下用HTRF讀取器(例如Rbystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, 德國)或Viewlux (Perkin-Elmer))量測螢光發射。將665 nm及622 nm下發射之比率作為磷酸化受質之量的量度。將數據正規化(無抑制劑之酶反應= 0%抑制，不存在酶之所有其他分析組份= 100%抑制)。通常在相同微量滴定板上以11種介於20 μ M至0.1 nM範圍內(20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44 nM、13 nM、3.8 nM、1.1 nM、0.33 nM及0.1 nM，在分析前以於DMSO中之100倍濃縮溶液之含量藉由1:3.4連續稀釋來製備稀釋系列)之不同濃度一式兩份地來測試測試化合物每一濃度之值，且使用內部軟體藉由4參數擬合來計算IC₅₀值。

2a. CDK2/CycE激酶分析：

使用如以下段落中所闡述之CDK2/CycE TR-FRET分析來定量本發明化合物之CDK2/CycE抑制活性。

GST與人類CDK2及GST與人類CycE之重組融合蛋白係自ProQinase GmbH (Freiburg, 德國)購得，其表現於昆蟲細胞(Sf9)中且藉由麩胱甘肽-瓊脂糖親和層析來純化。使用生物素化肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG (呈醯胺形式之C末端)作為激酶反應之受質，其可

自(例如) JERINI Peptide Technologies公司(德國柏林)購得。

就分析而言，將測試化合物存於DMSO中之50 nl 100倍濃縮溶液吸取至黑色低容量384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德國)中，添加CDK2/CycE存於水性分析緩衝液[50 mM Tris/HCl (pH 8.0)、10 mM MgCl₂、1.0 mM二硫蘇糖醇、0.1 mM正鈳酸鈉、0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]中之2 µl溶液且在22°C下將該混合物培育15 min，以允許在開始激酶反應之前使測試化合物與酶預結合。然後藉由添加腺苷三磷酸(ATP, 16.7 µM => 5 µl分析體積中之最終濃度係10 µM)及受質(1.25 µM => 5 µl分析體積中之最終濃度係0.75 µM)存於分析緩衝液中之3 µl溶液來起始激酶反應，且在22°C下將所得混合物培育25 min之反應時間。端視酶批料之活性來調節CDK2/CycE之濃度並經適當選擇以使分析在線性範圍內，典型濃度介於130 ng/ml範圍內。藉由添加以下溶液來終止反應：TR-FRET檢測試劑(0.2 µM鏈黴抗生物素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]及來自BD Pharmingen之1 nM抗RB (pSer807/pSer811)-抗體[558389號]及1.2 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品編號AD0077])存於EDTA水溶液(100 mM EDTA，存於100 mM HEPES/NaOH (pH 7.0)中之0.2% (w/v)牛血清白蛋白)中之5 µl溶液。

在22°C下將所得混合物培育1 h以允許在磷酸化之生物素化肽與檢測試劑之間形成複合物。隨後，藉由量測自Eu-螯合物至鏈黴抗生物素-XL之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，在350 nm下激發後，在620 nm及665 nm下用TR-FRET讀取器(例如Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, 德國)或Viewlux (Perkin-Elmer))量測螢光發射。將665 nm及622 nm下發射之比率作為磷酸化受質之量的量度。將數據正規化(無抑制劑之酶反應= 0%抑制，不存在酶之所有其他分析組份= 100%抑制)。通常在相同微量滴定板上以11種介於20 µM至

0.1 nM範圍內(20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44 nM、13 nM、3.8 nM、1.1 nM、0.33 nM及0.1 nM，在分析前以100倍濃縮溶液之含量藉由1:3.4連續稀釋來製備稀釋系列)之不同濃度一式兩份地來測試測試化合物每一濃度之值，且使用內部軟體藉由4參數擬合來計算IC₅₀值。

2b. CDK2/CycE高ATP激酶分析：

採用如以下段落中所闡述之CDK2/CycE TR-FRET (TR-FRET =時間解析螢光能量轉移)分析定量本發明化合物在2 mM腺苷三磷酸(ATP)下之CDK2/CycE抑制活性。

GST與人類CDK2及GST與人類CycE之重組融合蛋白係自ProQinase GmbH (Freiburg, 德國)購得，其表現於昆蟲細胞(Sf9)中且係藉由麩胱甘肽-瓊脂糖親和層析來純化。使用生物素化肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG (呈醯胺形式之C末端)作為激酶反應之受質，其可自(例如) JERINI peptide technologies公司(德國柏林)購得。

就分析而言，將測試化合物存於DMSO中之50 nl 100倍濃縮溶液吸取至黑色低容量384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德國)中，添加CDK2/CycE存於水性分析緩衝液[50 mM Tris/HCl (pH 8.0)、10 mM MgCl₂、1.0 mM二硫蘇糖醇、0.1 mM正鈣酸鈉、0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]中之2 μ l溶液且在22°C下將該混合物培育15 min，以允許在開始激酶反應之前使測試化合物與酶預結合。然後藉由添加ATP (3.33 mM => 5 μ l分析體積中之最終濃度係2 mM)及受質(1.25 μ M => 5 μ l分析體積中之最終濃度係0.75 μ M)存於分析緩衝液中之3 μ l溶液來起始激酶反應，且在22°C下將所得混合物培育25 min之反應時間。端視酶批料之活性來調節CDK2/CycE之濃度並經適當選擇以使分析在線性範圍內，典型濃度介於15 ng/ml範圍內。藉由添加以下溶液來終止反應：TR-FRET檢測試劑(0.2 μ M鏈黴抗生物素-XL665

[Cisbio Bioassays, Codolet, France]及來自BD Pharmingen之1 nM抗RB (pSer807/pSer811)-抗體[558389號]及1.2 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品編號AD0077，可使用來自Cisbio Bioassays之鉍-穴狀化合物標記之抗小鼠IgG抗體作為替代])存於EDTA水溶液(100 mM EDTA，存於100 mM HEPES/NaOH (pH 7.0)中之0.2% (w/v)牛血清白蛋白)中之5 μ l溶液。

在22℃下將所得混合物培育1 h以允許在磷酸化之生物素化肽與檢測試劑之間形成複合物。隨後，藉由量測自Eu-螯合物至鏈黴抗生物素-XL之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，在350 nm下激發後，在620 nm及665 nm下用TR-FRET讀取器(例如Rbystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, 德國)或Viewlux (Perkin-Elmer))量測螢光發射。將665 nm及622 nm下發射之比率作為磷酸化受質之量的量度。將數據正規化(無抑制劑之酶反應= 0%抑制，不存在酶之所有其他分析組份= 100%抑制)。通常在相同微量滴定板上以11種介於20 μ M至0.1 nM範圍內(20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44 nM、13 nM、3.8 nM、1.1 nM、0.33 nM及0.1 nM，在分析前以100倍濃縮溶液之含量藉由1:3.4連續稀釋來製備稀釋系列)之不同濃度一式兩份地來測試測試化合物每一濃度之值，且使用內部軟體藉由4參數擬合來計算IC₅₀值。

3. 增殖分析：

將所培育之腫瘤細胞(HeLa，人類子宮頸腫瘤細胞，ATCC CCL-2；NCI-H460，人類非小細胞肺癌細胞，ATCC HTB-177；A2780，人類卵巢癌細胞，ECACC編號93112519；DU 145，激素非依賴性人類前列腺癌細胞，ATCC HTB-81；HeLa-MaTu-ADR，多藥物抗性人類子宮頸癌細胞，EPO-GmbH Berlin；Caco-2，人類結腸直腸癌細胞，ATCC HTB-37；B16F10，小鼠黑色素瘤細胞，ATCC CRL-6475)以

5,000個細胞/孔(DU145, HeLa-MaTu-ADR)、3,000個細胞/孔(NCI-H460, HeLa)、2,500個細胞/孔(A2780)、1,500個細胞/孔(Caco-2)或1,000個細胞/孔(B16F10)之密度平鋪於96孔多滴定板中之補充有10%胎牛血清之200 μ L其各別生長培養基中。在24小時後，用結晶紫將一個板(0點板)之細胞染色(參見下文)，同時藉由新鮮培養基(200 μ l)替代其他板之培養基，向新鮮培養基中添加不同濃度(0 μ M，以及介於0.001-10 μ M範圍內；溶劑二甲基亞砷之最終濃度係0.5%)之測試物質。在測試物質存在下將細胞培育4天。藉由用結晶紫將細胞染色來測定細胞增殖：藉由在室溫下添加20 μ l/量測點之11%戊二醛溶液並保持15分鐘來固定細胞。在用水將已固定細胞洗滌三次後，在室溫下乾燥各板。藉由添加100 μ l/量測點之0.1%結晶紫溶液(pH 3.0)對細胞實施染色。在用水將經染色細胞洗滌三次後，在室溫下乾燥各板。藉由添加100 μ l/量測點之10%乙酸溶液來溶解染料。在595 nm波長下藉由光度測定法來測定消光。藉由將量測值正規化至0點板之消光值(=0%)及未處理(0 μ m)細胞之消光值(=100%)來計算細胞數目變化(%)。藉助4參數擬合來測定IC₅₀值(50%最大效應下之抑制濃度)。

以5,000個細胞/孔之密度將非黏附MOLM-13人類急性骨髓樣白血病細胞(DSMZ ACC 554)接種於96孔多滴定板中之補充有10%胎牛血清之100 μ L生長培養基中。24小時後，藉助細胞Titre-Glo發光法細胞活力分析(Promega)測定一個板(0點板)之細胞活力，同時將50 μ L含有測試化合物之培養基添加至其他板之孔中(最終濃度介於0.001-10 μ M與DMSO對照範圍內；溶劑二甲基亞砷之最終濃度係0.5%)。暴露72小時後藉助細胞Titre-Glo發光法細胞活力分析(Promega)來評價細胞活力。藉助對量測數據實施4參數擬合來測定IC₅₀值(50%最大效應下之抑制濃度)，將該等量測數據正規化至經媒劑(DMSO)處理之細胞(=100%)及在化合物暴露之前即將獲取之量測讀數(=0%)。

4. 平衡搖瓶溶解度分析：

4a) 水中之熱力學溶解度

藉由平衡搖瓶方法測定化合物於水中之熱力學溶解度(例如參見：E.H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, 2008)。製備藥物之飽和溶液且將溶液混合24 h以確保達到平衡。將溶液離心以移除不溶片段且使用標準校準曲線來測定溶液中化合物之濃度。為製備樣品，於4 mL玻璃瓶中稱取2 mg固體化合物。添加1 ml磷酸鹽緩衝液(pH 6.5)。在室溫下將懸浮液攪拌24 hr。然後將溶液離心。為製備用於標準校準之樣品，將2 mg固體樣品溶解於30 mL乙腈中。超音波處理後用水將溶液稀釋至50 mL。藉由具有UV檢測之HPLC定量樣品及標準物。對於每一樣品製造一式三份2種注射體積(5 μ l及50 μ l)。對於標準物製造三種注射體積(5 μ l、10 μ l及20 μ l)。

層析條件：

HPLC管柱：Xterra MS C18 2.5 μ m 4.6 $\times$ 30 mm

注射體積：樣品：3 $\times$ 5 μ l及3 $\times$ 50 μ l

標準物：5 μ l、10 μ l、20 μ l

流速：1.5 mL/min

流動相：酸性梯度：

A：水/ 0.01% TFA

B：乙腈/ 0.01% TFA

0 min $\rightarrow$ 95%A 5%B

0-3 min $\rightarrow$ 35%A 65%B，線性梯度

3-5 min $\rightarrow$ 35%A 65%B，等梯度

5-6 min $\rightarrow$ 95%A 5%B，等梯度

UV檢測器：波長接近吸收最大值(介於200 nm與400

nm之間)

藉由使用HPLC軟體(Waters Empower 2 FR)測定樣品及標準物注射之面積且計算溶解度值(以mg/l表示)。

4b) 檸檬酸鹽緩衝液(pH 4)中之熱力學溶解度

熱力學溶解度係藉由平衡搖瓶方法來測定[文獻：Edward H. Kerns及Li Di (2008) Solubility Methods in: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods，第276-286頁. Burlington, MA: Academic Press]。

製備藥物之飽和溶液且將溶液混合24 h以確保達到平衡。將溶液離心以移除不溶片段且使用標準校準曲線來測定溶液中化合物之濃度。

為製備樣品，於4 mL玻璃瓶中稱取1.5 mg固體化合物。添加1 ml檸檬酸鹽緩衝液(pH 4)。將懸浮液置於攪拌器上且室溫下混合24 hr。然後將溶液離心。為製備用於標準校準之樣品，將0.6 mg固體樣品溶解於19 ml乙腈/水1:1中。超音波處理後用乙腈/水1:1將溶液補足至20 ml。

藉由具有UV檢測之HPLC定量樣品及標準物。對於每一樣品製造一式三份2種注射體積(5 μ l及50 μ l)。對於標準物製造三種注射體積(5 μ l、10 μ l及20 μ l)。

化學品：

檸檬酸鹽緩衝液(pH 4) (MERCK Art. 109435；1 L緩衝液，其由11,768 g檸檬酸、4,480 g氫氧化鈉、1,604 g氯化氫組成)

層析條件如下：

HPLC管柱：Xterra MS C18 2.5 μ m 4.6 $\times$ 30 mm

注射體積：樣品：3 $\times$ 5 μ l及3 $\times$ 50 μ l

標準物：5 μ l、10 μ l、20 μ l

流速： 1.5 ml/min

流動相： 酸性梯度：

A：水/ 0.01% TFA

B：乙腈/ 0.01% TFA

0 min： 95%A 5%B

0-3 min： 35%A 65%B，線性梯度

3-5 min： 35%A 65%B，等梯度

5-6 min： 95%A 5%B，等梯度

UV檢測器： 波長接近吸收最大值(介於200 nm與400 nm之間)

藉由使用HPLC軟體(Waters Empower 2 FR)測定樣品及標準物注射之面積並計算溶解度值(以mg/l表示)。

藉由使用HPLC軟體(Waters Empower 2 FR)測定樣品及標準物注射之面積並計算溶解度值(以mg/l表示)。

5. Caco-2滲透分析：

以 4.5×10^4 個細胞 / 孔之密度將 Caco-2 細胞 (購自 DSMZ Braunschweig, 德國) 接種於24孔0.4 μm 孔徑插入板上，且在補充有10%胎牛血清、1% GlutaMAX (100 $\times$, GIBCO)、100 U/ml青黴素、100 $\mu\text{g/ml}$ 鏈黴素(GIBCO)及1%非必需胺基酸(100 $\times$)之DMEM培養基中生長15天。將細胞維持在37 $^{\circ}\text{C}$ 下5% CO_2 腐殖化氣氛中。每2-3天更換培養基。在運行滲透分析之前，藉由不含FCS之hepes-碳酸鹽轉運緩衝液(pH 7.2)替代培養基。為評價單層完整性，量測經上皮之電阻(TEER)。將測試化合物預先溶解於DMSO中且添加至頂端或基底外側區室中，且於轉運緩衝液中之最終濃度為2 μM 。在37 $^{\circ}\text{C}$ 下培育2 h之前及之後，自兩個區室獲取樣品。在藉助甲醇沈澱後藉由LC/MS/MS分析來分析化合物含量。計算頂端至基底外側(A $\rightarrow$ B)及基底外側至

頂端(B → A)方向上之滲透率(P_{app})。表觀滲透率係使用以下等式來計算：

$$P_{app} = (V_r/P_0)(1/S)(P_2/t)$$

其中 V_r 係接收室中培養基之體積， P_0 係在供體室中在 $t=0$ 時測試藥物之量測峰面積或高度， S 係單層表面積， P_2 係在受體室中培育2 h後測試藥物之量測峰面積，且 t 係培育時間。基底外側(B)與頂端(A)之流出比係藉由用 $P_{app} \text{ B-A}$ 除以 $P_{app} \text{ A-B}$ 來計算。此外，計算化合物回收率。使用下列參考化合物來對滲透率等級進行分類：安替比林(Antipyrine)、普拉辛(Pyrazosin)、維拉帕米(Verapamil)、氟伐他汀(Fluvastatin)、西咪替丁(Cimetidine)、雷尼得定(Ranitidine)、阿替洛爾(Atenolol)、柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)。

6. 碳酸酐酶分析

分析之原理係基於乙酸4-硝基苯基酯藉助碳酸酐酶之水解(Pocker及Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668)及隨後藉助96頻段式光譜光度計在400 nm下對染色產物4-硝基苯酚鈉之光度測定。

將溶解於DMSO (100倍最終濃度)中之2 μL 測試化合物(濃度範圍為0.03-10 $\mu\text{mol/L}$ (最終))以一式四份吸取至96孔微量滴定板之孔中。使用含溶劑而不含測試化合物之孔作為參考值(1.不含碳酸酐酶之孔用於校正受質之非酶水解，且2.含有碳酸酐酶之孔用於測定未受抑制之酶之活性)。

將含或不含以下物質之188 μL 分析緩衝液(10 mmol/L Tris/HCl (pH 7.4)、80 mmol/L NaCl)吸取至微量滴定板之孔中：3個單位/孔碳酸酐酶-1 [=人類碳酸酐酶-1 (Sigma, 編號C4396)]以測定碳酸酐酶-1抑制或3個單位/孔碳酸酐酶-2 [=人類碳酸酐酶-2 (Sigma, 編號C6165)]以測定碳酸酐酶-2抑制。添加溶解於無水乙腈中之10 μL 受質溶液(1 mmol/L乙酸4-硝基苯基酯(Fluka編號4602) (最終受質濃度：50

$\mu\text{mol/L}$)來起始酶反應。在室溫下將板培育15分鐘。藉由光度測定法量測400 nm波長下之吸收。在將量測值正規化至不含酶之孔(=100%抑制)中之反應吸收及未受抑制之酶之孔(=0%抑制)中之反應吸收後計算酶抑制。使用該公司之自有軟體藉助4參數擬合來測定 IC_{50} 值。

製備實例

化合物之合成

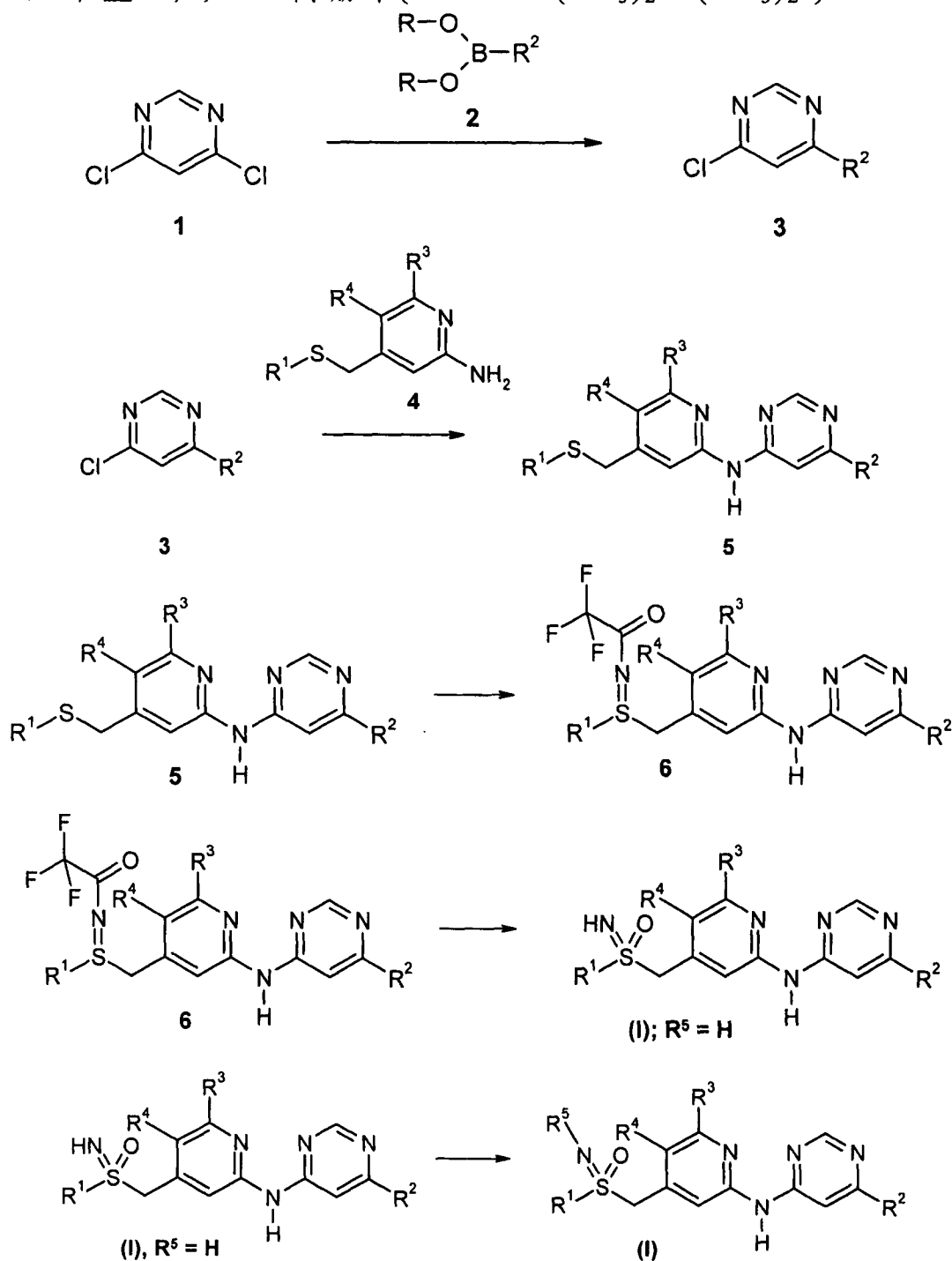
較佳根據方案1-4中所顯示之一般合成順序來實施本發明N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-胺衍生物之合成。

除該等下文所闡述之途徑外，亦可根據熟習有機合成技術者之一般常識使用其他途徑來合成目標化合物。因此，以下方案中所例示之轉型順序不欲具有限制性，且可組合來自多種方案之適宜合成步驟從而形成其他合成順序。此外，可在例示性轉型之前及/或之後達成取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及/或 R^5 中任一者之相互轉化。該等修改可係(例如)保護基團之引入、保護基團之裂解、官能團之還原或氧化、鹵化、金屬化、金屬催化之偶合反應、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉型包含彼等引入允許取代基之進一步相互轉化之官能團者。適宜保護基團及其引入及裂解為熟習此項技術者所熟知(例如，參見T.W. Greene及P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley 1999)。特定實例闡述於隨後段落中。此外，可實施兩個或更多個連續步驟而不在該等步驟之間實施處理(例如「一鍋式」反應)，此乃因其為熟習此項技術者所熟知。

磺醯亞胺 部分之幾何結構使通式(I)化合物具有對掌性。可藉由熟習此項技術者已知之方法、較佳藉助對掌性固定相上之製備型HPLC來達成外消旋磺醯亞胺至其鏡像異構體之分離。

方案1說明通式(I)化合物之較佳合成方式。在第一步中，將4,6-二氯嘧啶(CAS編號：1193-21-1; **1**)與式(2)之酮酸衍生物 $\text{R}^2\text{-B(OR)}_2$ (其

中 R^2 係如針對通式(I)化合物所定義)反應，以獲得式(3)化合物。酮酸衍生物(2)可為酮酸($R = -H$)或酮酸之酯，例如其異丙基酯($R = -CH(CH_3)_2$)，較佳為源自頻哪醇之酯，其中酮酸中間體形成2-芳基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$)。



方案1

該偶合反應係藉由鈀觸媒來催化，例如藉由Pd(0)觸媒，如四(三

苯基膦)鈀(0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ 、叁(二亞苺基丙酮)二-鈀(0) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ ；或藉由Pd(II)觸媒，如二氯雙(三苯基膦)-鈀(II) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ 、乙酸鈀(II)及三苯基膦；或藉由[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀。

較佳在溶劑(如1,2-二甲氧基乙烷、二噁烷、DMF、DME、THF或異丙醇)與水之混合物中且在鹼(如碳酸鉀、碳酸氫鈉或磷酸鉀)存在下實施該反應。

(綜述：D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & KGaA公司，Weinheim, ISBN 3-527-30991-8及其中所引用之參考文獻)。

在介於室溫(即約20°C)至各別溶劑之沸點範圍內之溫度下實施反應。此外，可使用壓力管及微波爐在高於沸點之溫度下實施反應。該反應較佳係在1至36小時之反應時間後完成。

在第二步中，將式(3)化合物(其中 R^2 係如針對通式(I)化合物所定義)與適宜的式(4)吡啶-2-胺(其中 R^1 、 R^3 及 R^4 係如針對通式(I)化合物所定義)反應，以獲得式(5)化合物。此偶合反應可藉由鈀催化之C-N交叉偶合反應來實施(關於C-N交叉偶合反應之綜述參見例如：a) L. Jiang, S.L. Buchwald, 「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」，第2版：A. de Meijere、F. Diederich編輯：Wiley-VCH: Weinheim, 德國, 2004)。

較佳者係本文所闡述之使用存於二噁烷中之叁(二亞苺基丙酮)二鈀(0)、(9,9-二甲基-9H-咕啞-4,5-二基)雙(二苯基磷烷)及碳酸鈉。較佳在氬氣氛下在100°C下在微波爐中或在油浴中將反應運行3-48小時。

式(4)之吡啶-2-胺可在某些情形下自市面上購得或可藉由熟習此項技術者已知之方法製備，例如自相應的4-羥基甲基吡啶-2-胺經由含於其中之羥基至適宜離去基團(例如氯或溴)之轉化然後與通式(10)之

硫醇進行親核置換來製備。若需要，可藉由適宜保護基團來保護存在於該4-羥基甲基吡啶-2-胺中之胺基。用於類似物中所存在胺基之保護基團及其引入及移除之方法為熟習此項技術者所熟知，例如參見T.W. Greene及P.G.M. Wuts：Protective Groups in Organic Synthesis，第3版，Wiley (1999)。

在第三步中，式(5)化合物之亞胺化獲得相應的式(6)硫亞胺(例如參見：a) C. Bolm等人，Organic Letters, 2004, 6, 1305；b) J. Krüger等人，WO 2012/038411)。該亞胺化法係由式(5)化合物與三氟乙醯胺及適宜氧化劑(例如1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲)在第三丁醇之鹼金屬鹽(例如第三丁醇鈉)存在下，在作為溶劑之環醚(例如四氫呋喃及二噁烷或其混合物)中反應。

氧化式(6)之硫亞胺，然後脫除三氟乙醯基之保護基，獲得式(I)之N-未經保護之磺醯亞胺(例如參見：a) A. Plant等人，WO 2006/037945；b) J. Krüger等人，WO 2012/038411)。該氧化法係由式(6)化合物與高錳酸之鹼金屬鹽(例如高錳酸鉀)，在作為溶劑之式C₁-C₂-C(O)-C₁-C₂-烷基之脂系酮(例如丙酮)中反應。除非已在上文所提及之氧化過程期間裂解脫除式(6)化合物中所存在之三氟乙醯基，否則可藉由使用適宜鹼(例如鹼金屬或鹼土金屬之碳酸鹽，較佳碳酸鉀)，在適宜醇(例如脂系醇C₁-C₆-烷基-OH，較佳甲醇)中處理所得中間體來移除。

該氧化法亦較佳藉由以下方式來進行：將式(6)化合物與基於過氧單硫酸鹽之氧化劑(例如Oxone® (CAS編號37222-66-5))，在適宜溶劑混合物(例如甲醇/水及根據情況需要額外DMF)中反應，同時用氫氧化鉀水溶液控制反應混合物之pH，以獲得式(I) (R⁵ = H)之N-未經保護之磺醯亞胺。

式(4)之吡啶-2-胺可在某些情形下自市面上購得或可藉由熟習此

項技術者已知之方法製備，例如由相應的4-羥基甲基吡啶-2-胺，經由其中所包含之羥基轉化成適宜離去基團(例如氯或溴)，然後與通式 R^1 -SH之硫醇(其中 R^1 係如針對通式(I)化合物所定義)進行親核置換來製備。若需要，可藉由適宜保護基團來保護存在於該4-羥基甲基吡啶-2-胺中之胺基。用於類似物中所存在胺基之保護基團及其引入及移除之方法為熟習此項技術者所熟知，例如參見 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts : *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley (1999)。

式 R^1 -SH之硫醇為熟習此項技術者已知且可呈極多形式自市面上購得。

可使式(I)之N-未經保護之磺醯亞胺反應以獲得式(I)之N-官能化衍生物。有許多種藉由磺醯亞胺基團之氮之官能化來製備N-官能化磺醯亞胺之方法：

- 烷基化：例如參見：a) U. Lücking等人，US 2007/0232632；b) C.R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1922；c) C. Bolm等人，*Synthesis* **2009**, 10, 1601。

- 醯基化：例如參見：a) C. Bolm等人，*Chem. Europ. J.* **2004**, 10, 2942；b) C. Bolm等人，*Synthesis* **2002**, 7, 879；c) C. Bolm等人，*Chem. Europ. J.* **2001**, 7, 1118。

- 芳基化：例如參見：a) C. Bolm等人，*Tet. Lett.* **1998**, 39, 5731；b) C. Bolm等人，*J. Org. Chem.* **2000**, 65, 169；c) C. Bolm等人，*Synthesis* **2000**, 7, 911；d) C. Bolm等人，*J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2346；e) U. Lücking等人，WO2007/71455。

- 與異氰酸酯反應：例如參見：a) V.J. Bauer等人，*J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3440；b) C. R. Johnson等人，*J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6594；c) S. Allenmark等人，*Acta Chem. Scand. Ser. B* **1983**, 325；d)

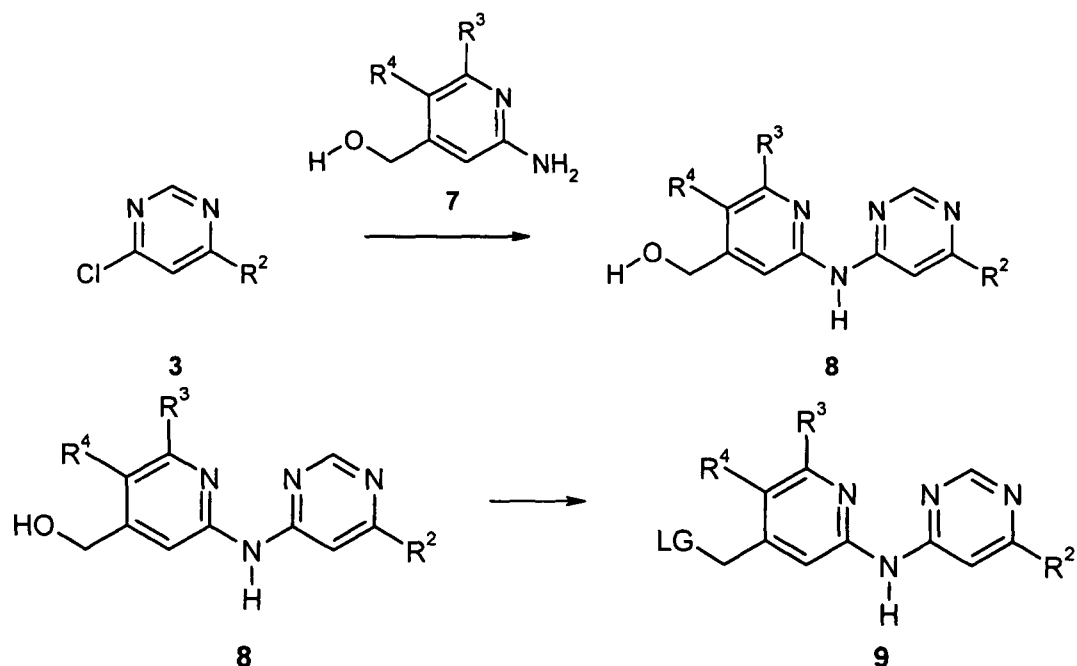
U. Lücking等人，US2007/0191393。

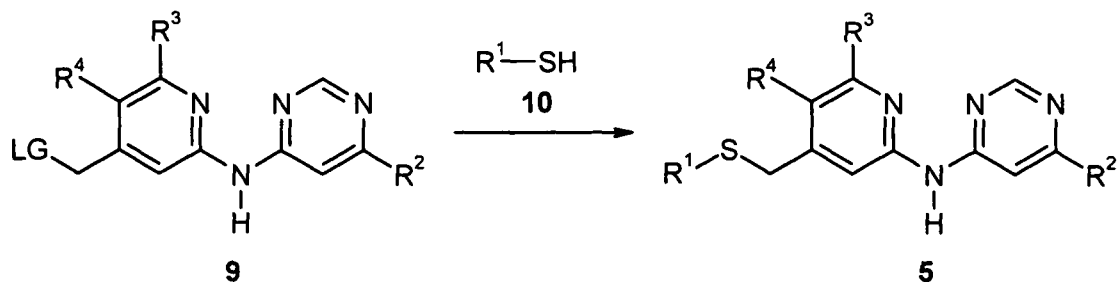
- 與磺醯氯反應：例如參見：a) D.J. Cram等人，J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 7369；b) C.R. Johnson等人，J. Org. Chem. **1978**, 43, 4136；c) A.C. Barnes, J. Med. Chem. **1979**, 22, 418；d) D. Craig等人，Tet. **1995**, 51, 6071；e) U. Lücking等人，US2007/191393。

- 與氯甲酸酯反應：例如參見：a) P.B. Kirby等人，DE2129678；b) D.J. Cram等人，J. Am. Chem. Soc. **1974**, 96, 2183；c) P. Stoss等人，Chem. Ber. **1978**, 111, 1453；d) U. Lücking等人，WO2005/37800。

- 與溴氰反應：例如參見：a) D.T. Sauer等人，Inorganic Chemistry **1972**, 11, 238；b) C. Bolm等人，Org. Lett. **2007**, 9, 2951；c) U. Lücking等人，WO 2011/29537。

方案2闡述本發明N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-胺衍生物之替代性合成方式。





方案2

在第一步中，將式(3)化合物(其中 R^2 係如針對通式(I)化合物所定義)與適宜的式(7)吡啶-2-胺(其中 R^3 及 R^4 係如針對通式(I)化合物所定義反應)，以獲得式(8)化合物。此偶合反應可藉由鈀催化之C-N交叉偶合反應來實施(關於C-N交叉偶合反應之綜述參見例如：a) L. Jiang, S.L. Buchwald, 「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」, 第2版：A. de Meijere、F. Diederich編輯：Wiley-VCH: Weinheim, 德國, 2004)。

較佳者係本文所闡述之使用存於二噁烷中之叁(二亞苺基丙酮)二鈀(0)、(9,9-二甲基-9H-咕啉-4,5-二基)雙(二苺基磷烷)及碳酸銨。較佳在氬氣氛下在100°C下在微波爐中或在油浴中將反應運行3-48小時。

式(7)之吡啶-2-胺可在某些情形下自市面上購得或可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備，例如藉由還原其相應羧酸或酯來製備。

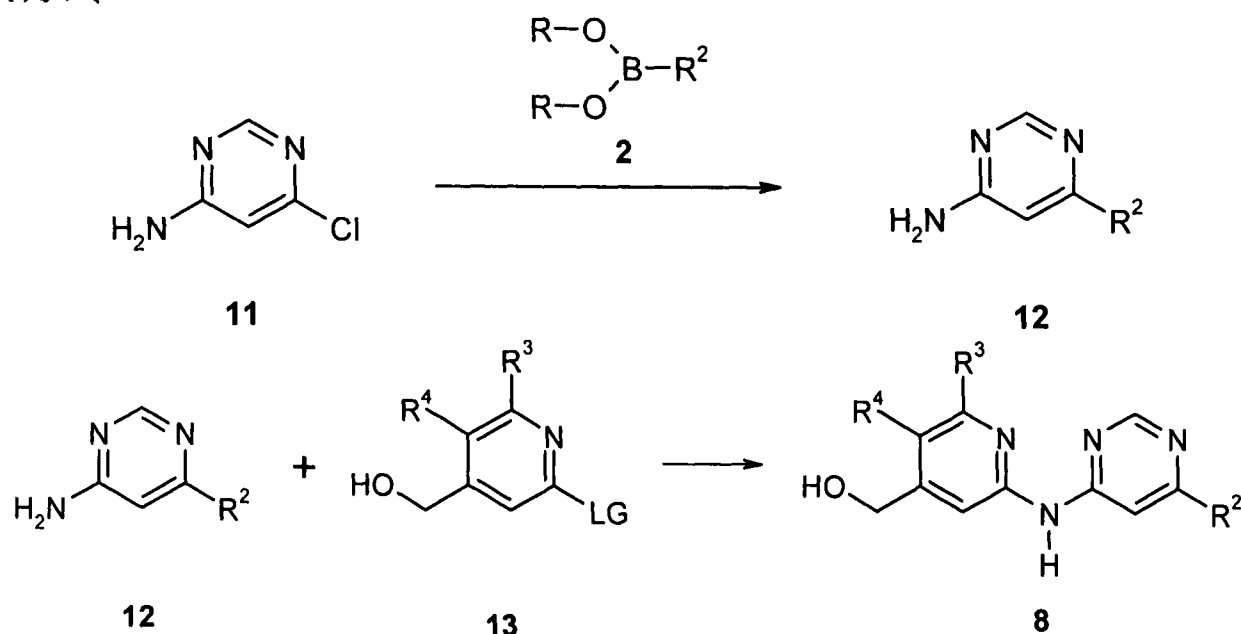
在第二步中，式(8)化合物(其中 R^2 、 R^3 及 R^4 係如針對通式(I)化合物所定義)轉化成式(9)化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^4 係如針對通式(I)化合物所定義且其中LG代表離去基團，較佳氯或溴。較佳者係本文所闡述之使用存於NMP或DMF中之亞硫醯氯及DCM以形成各別氯甲基吡啶(LG = Cl)。使用存於DCM中之四溴甲烷及三苺基磷烷可形成各別溴甲基吡啶(LG = Br) (例如參見：Polla等人, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2004, 12, 1151)。

在第三步中，式(9)化合物轉化成式(5)之硫醚(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及

R^4 係如針對通式(I)化合物所定義)，該轉化係藉由與適宜式(10)之硫醇(其中 R^1 係如針對式(I)化合物所定義)在鹼性條件下反應來實施，以產生相應的式(5)硫醚(例如參見：Sammond等人，Bioorg. Med. Chem. Lett. **2005**, 15, 3519)。式(10)之硫醇為熟習此項技術者已知且可在多種情形下自市面上購得。

在最終步驟中，式(5)之硫醚轉化成相應的如方案1中所闡述之式(I)磺醯亞胺。

方案3闡述本發明N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-胺衍生物之另一替代性合成方式。



方案3

在第一步中，將6-氯嘧啶-4-胺(CAS編號：5305-59-9; 11)與式(2)之硼酸衍生物 $R^2-B(OR)_2$ (其中 R^2 係如針對通式(I)化合物所定義)反應，以獲得式(12)化合物。硼酸衍生物(2)可為硼酸($R = -H$)或硼酸之酯，例如其異丙基酯($R = -CH(CH_3)_2$)，較佳為源自頻哪醇之酯，其中硼酸中間體形成2-芳基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$)。

該偶合反應係藉由鈀觸媒來催化，例如藉由Pd(0)觸媒，如四(三

苯基膦)鈀(0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ 、叁(二亞苺基丙酮)二-鈀(0) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ ；或藉由Pd(II)觸媒，如二氯雙(三苯基膦)-鈀(II) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ 、乙酸鈀(II)及三苯基膦；或藉由[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀。

較佳在溶劑(如1,2-二甲氧基乙烷、二噁烷、DMF、DME、THF或異丙醇)與水之混合物中且在鹼(如碳酸鉀、碳酸氫鈉或磷酸鉀)存在下實施該反應。

(綜述：D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & KGaA公司，Weinheim, ISBN 3-527-30991-8及其中所引用之參考文獻)。

在介於室溫(即約20°C)至各別溶劑之沸點範圍內之溫度下實施反應。此外，可使用壓力管及微波爐在高於沸點之溫度下實施反應。該反應較佳係在1至36小時之反應時間後完成。

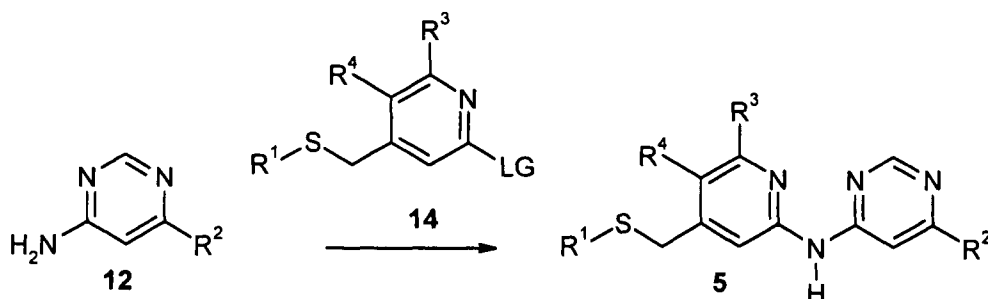
在第二步中，將式(12)化合物(其中 R^2 係如針對通式(I)化合物所定義)與適宜的式(13)吡啶反應(其中 R^1 、 R^3 及 R^4 係如針對通式(I)化合物所定義，且其中LG代表離去基團，例如氯或溴)，以獲得式(8)化合物。此偶合反應可藉由鈀催化之C-N交叉偶合反應來實施(關於C-N交叉偶合反應之綜述參見例如：a) L. Jiang, S.L. Buchwald, 「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」，第2版：A. de Meijere、F. Diederich編輯：Wiley-VCH: Weinheim, 德國, 2004)。

較佳者係本文所闡述之使用存於二噁烷中之叁(二亞苺基丙酮)二鈀(0)、(9,9-二甲基-9H-咕噸-4,5-二基)雙(二苯基磷烷)及碳酸鈉。較佳在氬氣氛下在100°C下在微波爐中或在油浴中將反應運行3-48小時。

在隨後步驟中，式(8)之苺醇首先轉化成相應的如方案2中所闡述之式(5)硫醚，且然後轉型成相應的如方案1中所闡述之式(I)磺醯亞胺。

式(13)之吡啶衍生物為熟習此項技術者已知，且可在多種情形下自市面上購得。

方案4闡述本發明式(I)之N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-胺衍生物之另一替代性合成方式。



方案4

將式(12)化合物與適宜的式(14)吡啶衍生物(其中R¹、R³及R⁴係如針對通式(I)化合物所定義，且其中LG代表離去基團，較佳氯)反應，以獲得式(5)化合物。此偶合反應可藉由鈀催化之C-N交叉偶合反應來實施(關於C-N交叉偶合反應之綜述參見例如：a) L. Jiang, S.L. Buchwald, 「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」，第2版：A. de Meijere、F. Diederich編輯：Wiley-VCH: Weinheim, 德國, 2004)。

較佳者係本文所闡述之使用存於甲苯及NMP中之氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)甲基-第三丁基醚加成物、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯及磷酸鉀。較佳在氬氣氛下在100°C-130°C下在微波爐中或在油浴中將反應運行2-24小時。

在最終步驟中，式(5)之硫醚轉化成相應的如方案1中所闡述之式(I)磺醯亞胺。

式(14)之吡啶衍生物可根據熟習此項技術者已知之方法來製備，例如使用式(10)之硫醇(其中R¹係如針對通式(I)化合物所定義)以與上文針對式(4)吡啶胺及針對式(9)中間體至方案2中式(5)硫醚之轉化所

闡述類似之方式藉由將鹵基甲基轉化至存在於式(14)化合物中之硫醚中來製備。該等鹵基甲基吡啶前驅物為熟習此項技術者已知，且可在某些情形下自市面上購得。

化合物之製備：

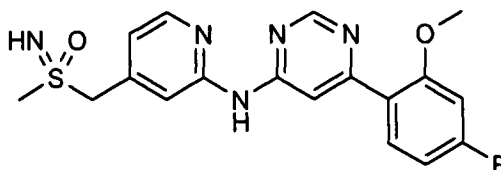
在化學品說明中及在下列實例中所使用之縮寫係：

br (寬峰)；CDCl₃ (氘化氯仿)；cHex (環己烷)；d (雙重峰)；DCM (二氯甲烷)；DIPEA (二-異丙基乙基胺)；DME (1,2-二甲氧基乙烷)；DMF (二甲基甲醯胺)；DMSO (二甲基亞砜)；eq (當量)；ES (電噴霧)；EtOAc (乙酸乙酯)；EtOH (乙醇)；iPrOH (異丙醇)；mCPBA (間-氯過氧基苯甲酸)；MeCN (乙腈)；MeOH (甲醇)；MS (質譜)；NBS (N-溴琥珀醯亞胺)；NMP (N-甲基-吡咯啶-2-酮)；NMR (核磁共振)；Oxone® (三合鹽 2KHSO₅ * KHSO₄ * K₂SO₄)；p (噴替酸)；Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II)與二氯甲烷之複合物)；iPrOH (異丙醇)；q (四重峰)；RT (室溫)；s (單峰)；sat. aq. (飽和水溶液)；SiO₂ (矽膠)；TFA (三氟乙酸)；TFAA (三氟乙酸酐)；THF (四氫呋喃)；tr (三重峰)；trd (雙重峰之三重峰)。

該等實例之 IUPAC 名稱係使用來自 ACD LABS 之程式「ACD/Name batch version 12.01」產生。

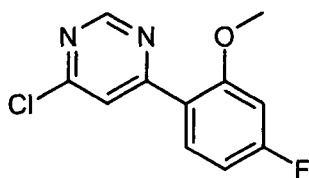
實例1：

(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺



中間體1.1之製備：

4-氯-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶

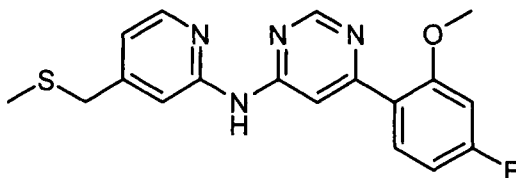


在氬氣氛下，在90℃下將4,6-二氯嘧啶(5.00 g; 33.56 mmol)、(4-氟-2-甲氧基苯基)酮酸(6.27 g; 36.92 mmol; Aldrich Chemical公司)及[1,1'-雙-(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II) (2.74 g; 3.36 mmol; Aldrich Chemical公司)存於2 M碳酸鉀水溶液(50 mL)及1,2-二甲氧基乙烷(101 mL)中之混合物攪拌150分鐘。冷卻後，用乙酸乙酯稀釋批料且用稀氯化鈉水溶液洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。藉由層析(己烷/乙酸乙酯5%至己烷/乙酸乙酯40%)純化殘餘物以獲得期望產物(6.35 g; 26.61 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 9.00 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)。

中間體1.2之製備：

6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲基硫基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺



使用氬將存於二噁烷(7.1 mL)中含有4-氯-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶(475 mg; 1.99 mmol)、4-[(甲基硫基)甲基]吡啶-2-胺(614 mg; 3.98 mmol; UkrOrgSynthesis有限公司)、(9,9-二甲基-9H-咕啉-4,5-二基)雙(二苯基磷烷) (51 mg; 0.09 mmol)及碳酸銨(972 mg; 2.99 mmol)之批料脫氣。在氬氣氛下添加叁(二亞苄基丙酮)二鈾(0) (27 mg; 0.03 mmol)且在100℃下將批料於閉合壓力管中攪拌8小時。冷卻後，在氬氣氛下添加額外(9,9-二甲基-9H-咕啉-4,5-二基)雙(二苯基磷烷) (17 mg; 0.03 mmol)及叁(二亞苄基丙酮)二鈾(0) (9 mg; 0.01 mmol)並在100℃下將混

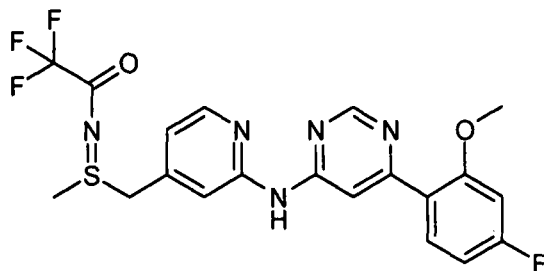
合物於閉合壓力管中攪拌14小時。

冷卻後，用DCM稀釋批料且過濾。用DCM洗滌固體且濃縮合併之濾液。藉由層析(DCM / EtOH 95:5)純化殘餘物以獲得期望產物(424 mg; 1.19 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.86 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (br, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。

中間體1.3之製備：

2,2,2-三氟-N-[(2-[(6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基]吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -亞硫基}乙醯胺



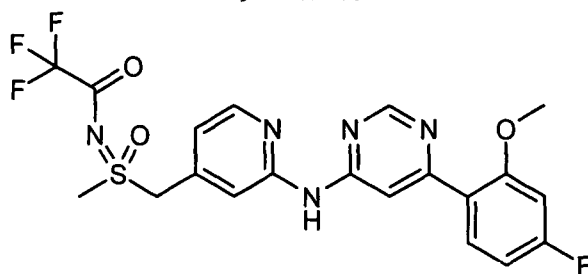
在氬氣氛下，將2,2,2-三氟乙醯胺(200 mg; 1.77 mmol)存於THF (1.0 mL)中之溶液逐滴添加至第三丁醇鈉(113 mg; 1.18 mmol)存於THF (0.8 mL)中之溶液中，以使混合物之溫度保持在10°C以下。隨後，將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(253 mg; 0.88 mmol)存於THF (1.5 mL)中之新鮮製備之溶液逐滴添加至攪拌混合物中，以使混合物之溫度保持在10°C以下。然後在10°C下將混合物攪拌10分鐘。最後，將6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲基硫基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺(420 mg; 1.18 mmol)存於二噁烷(10.0 mL)中之溶液逐滴添加至攪拌混合物中，以使混合物之溫度保持在10°C以下。在10°C下將混合物攪拌75分鐘。在冷卻下用甲苯(2.0 mL)稀釋批料並添加亞硫酸鈉水溶液(149 mg; 存於2.0 mL水中之1.18 mmol)以使混合物之溫度保持在15°C以下。添加氯化鈉水溶液且用乙酸乙酯(3×)萃取批料。使用Whatman過濾器過濾

合併之有機層且濃縮。藉由管柱層析(DCM / EtOH 94:6)純化殘餘物以獲得期望產物(348 mg; 0.74 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.90 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。

中間體1.4之製備：

2,2,2-三氟-N-{[(2-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}吡啶-4-基)甲基](甲基)氧離子基- λ^6 -亞硫基}乙醯胺



在室溫下將高錳酸鉀(230 mg; 1.46 mmol)添加至2,2,2-三氟-N-{[(2-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -亞硫基}乙醯胺(340 mg; 0.73 mmol)存於丙酮(3.4 mL)中之攪拌溶液中。在50°C下將混合物攪拌5小時，然後添加額外高錳酸鉀(115 mg; 0.73 mmol)且在50°C下持續攪拌。90分鐘後，添加額外高錳酸鉀(115 mg; 0.73 mmol)並在50°C下持續攪拌。90分鐘後，添加高錳酸鉀(230 mg; 0.146 mmol)存於丙酮(10 mL)中之溶液且在50°C下持續攪拌。7小時後，添加高錳酸鉀(115 mg; 0.73 mmol)存於丙酮(10 mL)中之溶液並在50°C下持續攪拌4小時。

冷卻後，過濾批料且用丙酮洗滌殘餘物。濃縮合併之濾液。添加MeOH (100 mL)且過濾混合物。濃縮濾液以獲得未經進一步純化即使用之粗產物(180 mg)。

末端產物之製備：

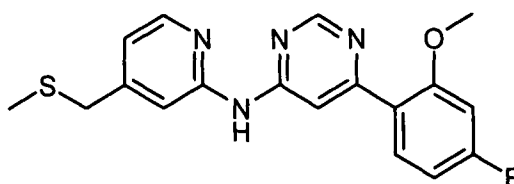
在室溫下將碳酸鉀(29 mg; 0.21 mmol)添加至粗2,2,2-三氟-N-[[[2-{{6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基}胺基}吡啶-4-基]甲基](甲基)氧離子基- λ^6 -亞硫基}乙醯胺(50 mg)存於甲醇(9 mL)中之溶液中。將混合物攪拌50分鐘，然後添加水(100 mL)且用DCM / 2-丙醇(4:1)及乙酸乙酯萃取混合物。使用Whatman過濾器過濾合併之有機層且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物以獲得期望產物(11 mg; 0.03 mmol)。

系統：	Waters自動純化系統：幫浦254、樣品管控器2767、CFO、DAD 2996、SQD 3100
管柱：	XBrigde C18 5 μ m 100×30 mm
溶劑：	A = H ₂ O + 0.2% NH ₃ (32%)
	B = MeCN
梯度：	0-8 min 15%-50% B
流速：	50 mL/min
溫度：	室溫
溶液：	32 mg / 3 mL DMF/MeOH 2+1
注射：	4 × 0.75 mL
檢測：	DAD掃描範圍210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 掃描範圍160-1000 m/z
滯留：	5.05 - 5.58 min

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10.28 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.87 (br, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.90 (s, 3H)。

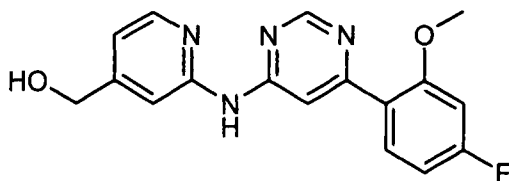
用於製備中間體1.2之替代程序：

6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲基硫基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺



中間體1.5之製備：

(2-{{6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基}胺基}吡啶-4-基)甲醇



使用氬將存於二噁烷(8.0 mL)中含有4-氯-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶(383 mg; 1.61 mmol)、(2-胺基吡啶-4-基)甲醇(199 mg; 1.61 mmol; ABCR GmbH & CO. KG)、(9,9-二甲基-9H-咕啉-4,5-二基)雙(二苯基磷烷)(418 mg; 0.72 mmol)及碳酸銨(785 mg; 2.41 mmol)之批料脫氣。在氬氣氛下添加叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (147 mg; 0.16 mmol)且在100°C下將批料攪拌5小時。冷卻後，用乙酸乙酯稀釋批料並用氯化鈉水溶液洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。藉由層析(DCM / EtOH 93:7)純化殘餘物以獲得期望產物(97 mg; 0.30 mmol)。

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10.14 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.36 (tr, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.89 (s, 3H)。

末端產物之製備(中間體1.2之替代性製備)：

在0°C下將亞硫醯氯(80 mg; 0.66 mmol)逐滴添加至(2-{{6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基}胺基}吡啶-4-基)甲醇(87 mg; 0.27 mmol)存於DCM (1.5 ml)及NMP (0.2 ml)中之攪拌溶液中。在室溫下將混合物攪拌17小時。用乙酸乙酯稀釋批料，用碳酸氫鈉水溶液弱鹼化且用氯化鈉水溶液洗滌。用DCM (2×)萃取水層。使用Whatman過濾器過濾合併之有機層且濃縮以獲得粗N-[4-(氯甲基)吡啶-2-基]-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

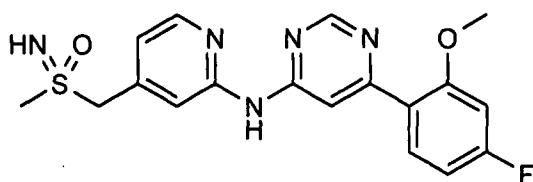
將殘餘物再溶解於EtOH (2.0 ml)中且將所得溶液冷卻至0°C。在0°C下將甲烷硫醇鈉(22 mg; 0.32 mmol)添加至攪拌溶液中。在室溫下

將混合物攪拌28小時，然後用乙酸乙酯將其稀釋且用氯化鈉水溶液洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。藉由層析(己烷/乙酸乙酯3:2)純化殘餘物以獲得期望產物(49 mg; 0.14 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.86 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.05 (s, 3H)。

實例2及實例3：

6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺之鏡像異構體

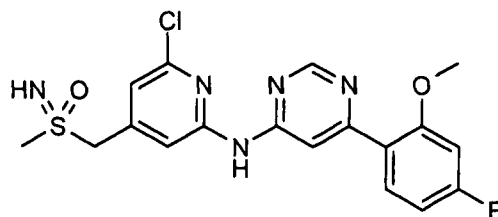


藉由製備型對掌性HPLC將(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺(33 mg)分離成鏡像異構體。

系統：	Sepiatec：製備型SFC100，		
管柱：	對掌性pak IA 5 μm 250×20 mm		
溶劑：	CO_2 / MeOH (+ 0.4% DEA) 6:4		
流速：	80 mL/min		
壓力(出口)	150巴		
溫度：	40°C		
溶液：	33 mg / 2 mL DMF		
注射：	20 × 0.1 mL		
檢測：	UV 254 nm		
	滯留時間(min)	純度(%)	產量
實例2 鏡像異構體1	2.90 - 3.50	96	12 mg (0.03 mmol)
實例3 鏡像異構體2	3.65 - 4.50	94	13 mg (0.03 mmol)

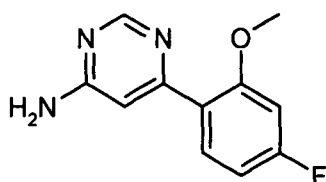
實例4：

(外消旋)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺



中間體4.1之製備：

6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺

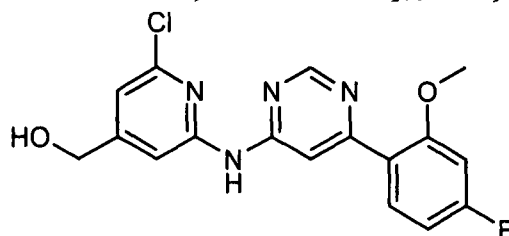


在氬氣氛下，在90℃下將6-氯嘧啶-4-胺(500 mg; 3.86 mmol; ABCR GmbH & CO. KG)、(4-氟-2-甲氧基苯基)胺(722 mg; 4.25 mmol; Aldrich Chemical公司)及[1,1'-雙-(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II) (315 mg; 0.39 mmol; Aldrich Chemical公司)存於2 M碳酸鉀水溶液(5.8 mL)及1,2-二甲氧基乙烷(11.6 mL)中之混合物攪拌150分鐘。冷卻後，用乙酸乙酯及THF稀釋批料且用稀氯化鈉水溶液洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。藉由層析(己烷對乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得期望產物(636 mg; 2.90 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.35 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.96 (m, 1H) 6.83 (m, 1H), 6.78 (br, 2H), 3.84 (s, 3H)。

中間體4.2之製備：

(2-氯-6-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}吡啶-4-基)甲醇



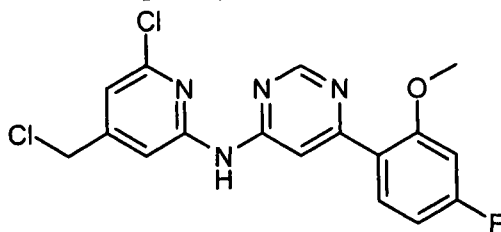
使用氬將存於二噁烷(5.3 mL)中含有6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺(500 mg; 2.28 mmol)、(2,6-二氯吡啶-4-基)甲醇(609 mg; 3.42 mmol; ABCR GmbH & CO. KG)、(9,9-二甲基-9H-咕啉-4,5-二基)雙(二苯基磷烷) (67 mg; 0.07 mmol)及碳酸銨(892 mg; 2.73 mmol)之批料脫氣。在氬氣氛下添加叁(二亞苄基丙酮)二鈾(0) (67 mg; 0.07 mmol)且在100℃下將混合物於閉合壓力管中攪拌8小時。冷卻後，在氬氣氛下添加額外(9,9-二甲基-9H-咕啉-4,5-二基)雙(二苯基磷烷) (17 mg; 0.03 mmol)及叁(二亞苄基丙酮)二鈾(0) (9 mg; 0.01 mmol)並在100℃下將混合物於閉合壓力管中攪拌75分鐘。

冷卻後，用氯化鈉水溶液稀釋批料且用乙酸乙酯/ THF萃取。使用Whatman過濾器過濾合併之有機層且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(己烷對乙酸乙酯)純化殘餘物以獲得期望產物(321 mg; 0.89 mmol)。

^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ = 10.47 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.51 (tr, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.91 (s, 3H)。

中間體4.3之製備：

N-[6-氯-4-(氯甲基)吡啶-2-基]-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺



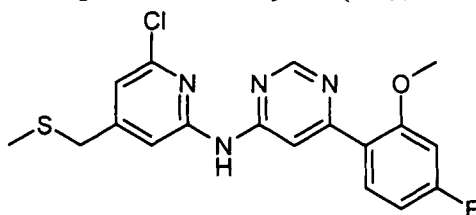
在0℃下將亞硫醯氯(289 mg; 2.43 mmol)逐滴添加至(2-氯-6-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}吡啶-4-基)甲醇(350 mg; 0.97 mmol)存於DMF (10.5 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下將混合物攪拌2小時。用乙酸乙酯稀釋批料，用碳酸氫鈉水溶液弱鹼化且用氯化鈉水溶液洗滌。用乙酸乙酯將水層萃取兩次(2×)。使用Whatman過濾器過

濾合併之有機層且濃縮以獲得期望產物(156 mg; 0.41 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.88 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

中間體4.4之製備：

N-{6-氯-4-[(甲基硫基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺

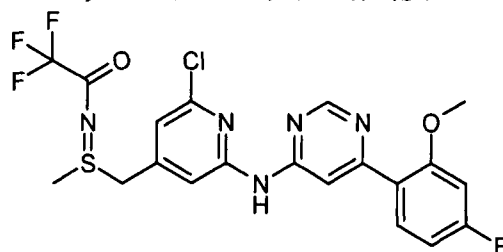


在0℃下將甲烷硫醇鈉水溶液(21%; 0.16 mL; Aldrich Chemical公司)添加至N-[6-氯-4-(氯甲基)吡啶-2-基]-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺(154 mg; 0.41 mmol)存於丙酮(4.9 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下將混合物攪拌過夜，然後用氯化鈉水溶液將其稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次。使用Whatman過濾器過濾合併之有機層且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(己烷至己烷/乙酸乙酯50%)純化殘餘物以獲得期望產物(98 mg; 0.25 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.88 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

中間體4.5之製備：

(外消旋)-N-{[(2-氯-6-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺



中間體4.5係在與中間體1.3之製備中所闡述類似之條件下使用N-{6-氯-4-[(甲基硫基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺製備。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.88 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。

末端產物之製備：

在室溫下將高錳酸鉀(33 mg; 0.21 mmol)存於丙酮(1.1 mL)中之溶液添加至(外消旋)-N-{[(2-氯-6-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺(52 mg; 0.10 mmol)存於丙酮(0.5 mL)中之攪拌溶液中。在50°C下將混合物攪拌過夜，然後添加高錳酸鉀(65 mg; 0.41 mmol)存於丙酮(2.2 mL)中之溶液且在50°C下持續攪拌16小時。冷卻後，過濾批料且用丙酮及乙醇洗滌殘餘物。濃縮合併之濾液。

將殘餘物溶解於MeOH (4.7 mL)中，添加碳酸鉀(15 mg; 0.11 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌75分鐘。用THF /乙酸乙酯3:1稀釋批料且用氯化鈉水溶液洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物以獲得期望產物(3 mg; 0.01 mmol)。

系統：	Waters自動純化系統：幫浦254、樣品管控器2767、CFO、DAD 2996、SQD 3100
管柱：	XBrigde C18 5 μm 100×30 mm
溶劑：	A = H_2O + 0.1% HCOOH (99%)
	B = MeCN
梯度：	0-8 min 15%-50% B
流速：	50 mL/min
溫度：	室溫

溶液：	49 mg / 2 mL DMF/MeOH 1:1
注射：	2 × 1 mL
檢測：	DAD掃描範圍210-400 nm
	MS ESI+, ESI-，掃描範圍160-1000 m/z
滯留：	5.83 - 6.19 min
MS(ES+)：	m/z = 421

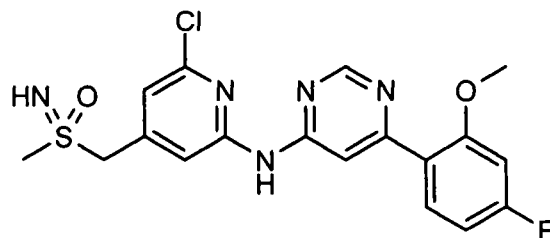
^1H NMR (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300K) δ = 10.58 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 2.88 (s, 3H)。

末端產物之替代性製備：(LUEK 4457-3)

將氫氧化鉀水溶液(25%)逐滴添加至(外消旋)-N-{[(2-氯-6-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺(575 mg; 1.15 mmol)存於甲醇(18.0 mL)及水(8.0 mL)中之攪拌溶液中以將pH調節至10.5。添加Oxone® (599 mg; 0.97 mmol)且在室溫下將混合物攪拌3.5小時。在此期間，若需要，藉由逐滴添加氫氧化鉀水溶液(25%)將pH保持在10-11之間。過濾混合物且用大量DCM洗滌濾餅。使用氯化氫水溶液(15%)將濾液之pH調節至6-7。用氯化鈉水溶液洗滌濾液，然後用硫代硫酸鈉水溶液(10%)洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(DCM至DCM / 乙醇10%)純化殘餘物以獲得期望產物(180 mg; 0.43 mmol)。

實例5及實例6：

N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺之鏡像異構體

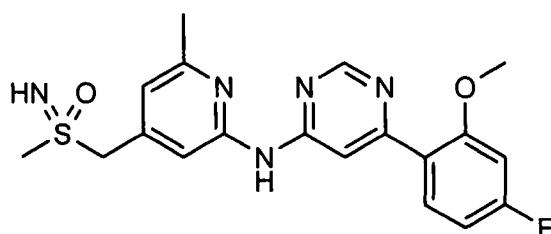


藉由製備型對掌性HPLC將(外消旋)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺(163 mg)分離成鏡像異構體。

系統：	Agilent：製備型1200、2×製備型幫浦、DLA、MWD、製備型FC			
管柱：	對掌性pak IC 5 μ m 250×30 mm Nr.:021			
溶劑：	MeCN / 二乙胺100:0.1 (v/v)			
流速：	50 mL/min			
溫度：	室溫			
溶液：	163 mg / 3.2 mL DMSO			
注射：	8 × 0.4 mL			
檢測：	UV 254 nm			
	滯留時間(min)	純度(%)	產量	特定光學旋轉：
實例5 鏡像異構體1	5.4 - 7.7 min	>99 %	61 mg (0.14 mmol)	$[\alpha]_D^{20} = 9.44^\circ \pm 0.59^\circ$ (DMSO, 589 nm, 20°C)。
實例6 鏡像異構體2	8.4 - 10.6 min	97.1 %	64 mg (0.15 mmol)	$[\alpha]_D^{20} = -16.4^\circ \pm 1.32^\circ$ (DMSO, 589 nm, 20°C)。

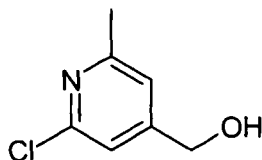
實例7：

(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺



中間體7.1之製備：

(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)甲醇

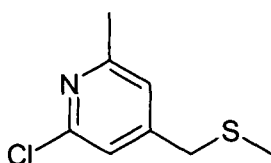


在 0°C 下向 2-氯-6-甲基吡啶-4-甲酸 (10.00 g; 55.4 mmol; Maybridge) 存於 THF (100 mL) 中之攪拌溶液添加硼烷-四氫呋喃複合物存於 THF 中之 1 M 溶液 (221.5 mL; 221.5 mmol)。將混合物在室溫下反應過夜。然後，將 MeOH (22 mL) 小心地添加至攪拌混合物中同時用冰浴冷卻。用乙酸乙酯稀釋批料且用氫氧化鈉水溶液 (1 N) 及飽和氯化鈉水溶液洗滌。使用 Whatman 過濾器過濾有機層且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析 (DCM / EtOH 95:5) 純化殘餘物以獲得純產物 (7.24 g; 45.9 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.72 (d, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.17 (tr, 1H)。

中間體7.2之製備：

2-氯-6-甲基-4-[(甲基硫基)甲基]吡啶



在 0°C 下向 (2-氯-6-甲基吡啶-4-基) 甲醇 (7.20 g; 45.7 mmol) 存於 DMF (200 mL) 中之攪拌溶液逐滴添加亞硫醯氯 (8.3 mL; 114.2 mmol)。將混合物在 10°C 下反應 2 小時。然後，濃縮混合物以獲得粗產物 2-氯-4-(氯甲基)-6-甲基吡啶 (17.08 g)。

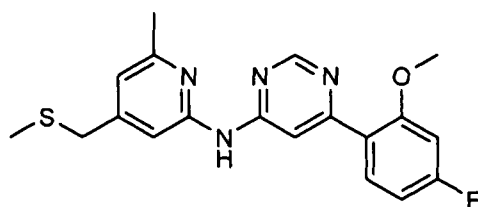
將粗 2-氯-4-(氯甲基)-6-甲基吡啶 (8.04 g) 溶解於丙酮 (250 mL) 中且在攪拌下逐滴添加甲硫醇鈉水溶液 (21%, 18.3 mL, 54.8 mmol; Aldrich Chemical 公司)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時，然後添加額外

甲烷硫醇鈉水溶液(21%, 15.3 mL, 45.7 mmol; Aldrich Chemical公司)且在室溫下將混合物攪拌過夜。最後，添加額外甲烷硫醇鈉水溶液(21%, 15.3 mL, 45.7 mmol; Aldrich Chemical公司)且在室溫下將混合物攪拌6小時。用乙酸乙酯及氯化鈉水溶液稀釋批料。用乙酸乙酯將混合物萃取兩次。使用Whatman過濾器過濾合併之有機層且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(己烷至己烷/乙酸乙酯20%)純化殘餘物以獲得期望產物(7.05 g; 37.6 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7.12 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

中間體7.3之製備：

5-氟-4-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(甲基硫基)甲基]吡啶-2-基}吡啶-2-胺



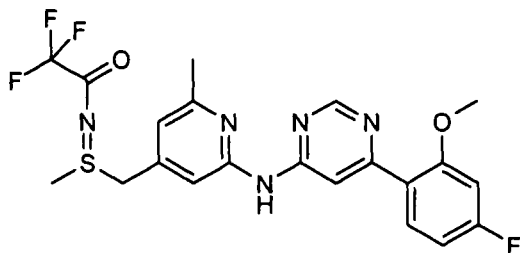
在氬氣氛下在130°C下在閉合管中將6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺(1752 mg; 7.99 mmol, 中間體4.1)、2-氯-6-甲基-4-[(甲基硫基)甲基]吡啶(1000 mg; 5.33 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II)甲基-第三丁基醚加成物(441 mg; 0.53 mmol; ABCR GmbH & CO. KG)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(254 mg; 0.53 mmol; Aldrich Chemical公司)及磷酸鉀(5655 mg; 17.77 mmol)存於甲苯(111 ml)及NMP (15 mL)中之混合物攪拌4小時。冷卻後，用乙酸乙酯稀釋批料且用氯化鈉水溶液洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(己烷至己烷/乙酸乙酯50%)純化殘餘物以獲得純產物(1600 mg; 4.32 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.87 (s, 1H), 8.07 (m, 1H),

7.99 (s, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.79 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

中間體7.4之製備：

(外消旋)-2,2,2-三氟-N-{[(2-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -亞硫基}乙醯胺



在氬氣氛下，將2,2,2-三氟乙醯胺(687 mg; 6.07 mmol)存於THF (2.8 mL)中之溶液逐滴添加至第三丁醇鈉(389 mg; 4.05 mmol)存於THF (3.4 mL)中之溶液中，以使混合物之溫度保持在10°C以下。隨後，將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(868 mg; 3.04 mmol)存於THF (3.4 mL)中之新鮮製備之溶液逐滴添加至攪拌混合物中，以使混合物之溫度保持在10°C以下。然後在10°C下將混合物攪拌10分鐘。最後，將6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(甲基硫基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺(1500 mg; 4.05 mmol)存於二噁烷(6 mL)及THF (3.0 mL)中之溶液逐滴添加至攪拌混合物中，以使混合物之溫度保持在10°C以下。在10°C下將混合物攪拌75分鐘。在冷卻下用甲苯(11.0 mL)稀釋批料且添加亞硫酸鈉水溶液(510 mg; 存於11.0 mL水中之4.05 mmol)以使混合物之溫度保持在15°C以下。用乙酸乙酯將批料萃取3次。用氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層，使用Whatman過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(己烷/乙酸乙酯20%至100%)純化殘餘物以獲得期望產物(1310 mg; 2.72 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.88 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (br, 1H), 6.80 (m, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.27

(d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

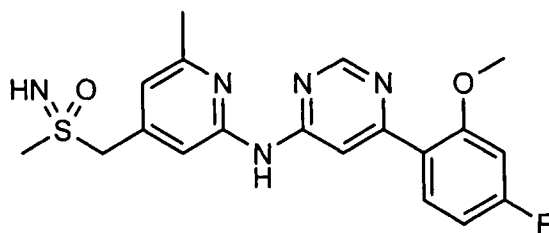
末端產物之製備：

將氫氧化鉀水溶液(25%)逐滴添加至(外消旋)-2,2,2-三氟-N-{[(2-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}-6-甲基吡啶-4-基)甲基](甲基)- λ^4 -亞硫基}乙醯胺(400 mg; 0.83 mmol)存於甲醇(50 mL)及水(25 mL)中之攪拌溶液中以將pH調節至10.5。添加Oxone® (434 mg; 0.71 mmol)且在室溫下將混合物攪拌45分鐘。在此期間，若需要，藉由逐滴添加氫氧化鉀水溶液(25%)將pH保持在10-11之間。過濾混合物且用大量DCM洗滌濾餅。使用氯化氫水溶液(15%)將濾液之pH調節至6-7。用氯化鈉水溶液洗滌濾液，然後用硫代硫酸鈉水溶液(10%)洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。用DCM及幾滴乙醇消化殘餘物，過濾且乾燥以獲得期望產物(153 mg; 0.38 mmol)。

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

實例8及實例9：

6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺之鏡像異構體

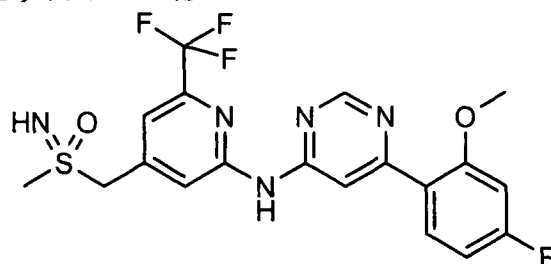


藉由製備型對掌性HPLC將(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺/144 mg)分離成鏡像異構體。

系統：	Agilent：製備型1200、2×製備型幫浦、DLA、MWD、製備型FC，		
管柱：	對掌性pak IC 5 μ m 250 × 20 mm		
溶劑：	MeCN / MTBE 70:30 (v/v) +0.1% DEA		
流速：	31 mL / min		
溫度：	室溫		
溶液：	144 mg / 3 mL DMSO/DMF 2:1		
注射：	12 × 0.25 mL		
檢測：	UV 280 nm		
	滯留時間(min)	純度(%)	產量
實例8 鏡像異構體1	3.33 - 5.5	100	40 mg (0.10 mmol)
實例9 鏡像異構體2	6.0 - 8.25	95,30	40 mg (0.10 mmol)

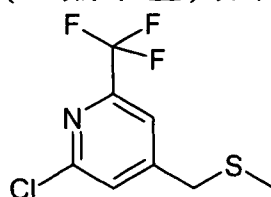
實例10：

(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}嘧啶-4-胺



中間體10.1之製備：

2-氯-4-[(甲基硫基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶



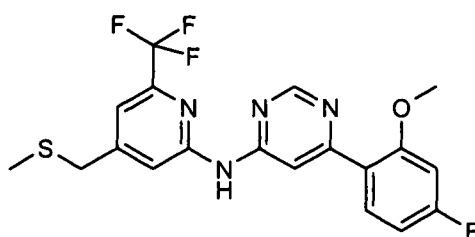
將4-(溴甲基)-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶(1000 mg; 3.64 mmol; FCH Group公司)溶解於丙酮(40 mL)中且在攪拌下逐滴添加甲磺醇鈉水溶液(21%, 1.2 mL, 3.64 mmol; Aldrich Chemical公司)。在室溫下將混

合物攪拌7小時，然後用乙酸乙酯及氯化鈉水溶液稀釋批料。用乙酸乙酯將混合物萃取兩次。使用Whatman過濾器過濾合併之有機層且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(己烷至己烷/乙酸乙酯20%)純化殘餘物以獲得期望產物(716 mg; 2.96 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。

中間體10.2之製備：

6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲基硫基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}嘧啶-4-胺

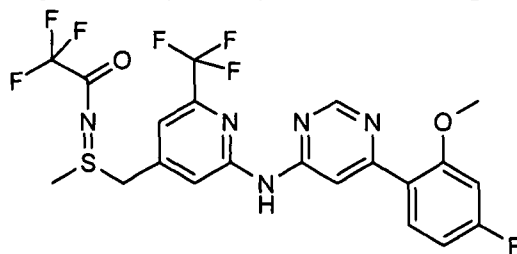


在氬氣氛下在130℃下在閉合管中將6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺(475 mg; 2.17 mmol，中間體4.1)、2-氯-4-[(甲基硫基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶(349 mg; 1.44 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II)甲基-第三丁基醚加成物(119 mg; 0.14 mmol; ABCR GmbH & CO. KG)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(69 mg; 0.14 mmol; Aldrich Chemical公司)及磷酸鉀(1533 mg; 7.22 mmol)存於甲苯(30 ml)及NMP (4 mL)中之混合物攪拌4小時。冷卻後，用DCM稀釋批料且用氯化鈉水溶液洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(DCM至DCM / EtOH 5%)純化殘餘物以獲得純產物(550 mg; 1.30 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.09 (s, 3H)。

中間體10.3.之製備：

(外消旋)-2,2,2-三氟-N-[[2-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基](甲基)- λ^4 -亞硫基]乙醯胺



在氬氣氛下，將2,2,2-三氟乙醯胺(160 mg; 1.41 mmol)存於THF (4 mL)中之溶液逐滴添加至第三丁醇鈉(91 mg; 0.94 mmol)存於THF (4 mL)中之溶液中，以使混合物之溫度保持在10°C以下。隨後，將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(162 mg; 0.57 mmol)存於THF (4 mL)中之新鮮製備之溶液逐滴添加至攪拌混合物中，以使混合物之溫度保持在10°C以下。然後在10°C下將混合物攪拌10分鐘。最後，將6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(甲基硫基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}嘧啶-4-胺(400 mg; 0.94 mmol)存於THF (4 mL)中之溶液逐滴添加至攪拌混合物中，以使混合物之溫度保持在-5°C以下。在-5°C下將混合物攪拌2小時。在冷卻下用甲苯(4 mL)稀釋批料且添加亞硫酸鈉水溶液(119 mg; 存於4 mL水中之0.94 mmol)以使混合物之溫度保持在0°C以下。用乙酸乙酯將批料萃取3次。用氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層，使用Whatman過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(DCM至DCM / EtOH 5%)純化殘餘物以獲得期望產物(204 mg; 0.38 mmol)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8.92 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)。

末端產物之製備：

將氫氧化鉀水溶液(25%)逐滴添加至(外消旋)-2,2,2-三氟-N-[[2-

{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}(甲基)- λ^4 -亞硫基]乙醯胺(100 mg; 0.188 mmol)存於甲醇(2.5 mL)及水(1.5 mL)中之攪拌溶液中以將pH調節至10.5。添加Oxone® (98 mg; 0.16 mmol)且在室溫下將混合物攪拌6小時。在此期間，若需要，藉由逐滴添加氫氧化鉀水溶液(25%)將pH保持在10-11之間。過濾混合物且用大量DCM洗滌濾餅。使用氯化氫水溶液(15%)將濾液之pH調節至5-6。用氯化鈉水溶液洗滌濾液，然後用硫代硫酸鈉水溶液(10%)洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物以獲得期望產物(32 mg; 0.07 mmol)。

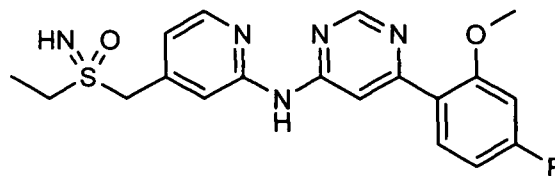
系統：	Waters自動純化系統：幫浦2545、樣品管控器2767、CFO、DAD 2996、ELSD 2424、SQD 3001
管柱：	XBrigde C18 5 μ m 100×30 mm
溶劑：	A = H ₂ O + 0.1% HCOOH
	B = MeCN
梯度：	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
流速：	50 mL/min
溫度：	室溫
溶液：	最大250 mg / 最大2.5 mL DMSO或DMF
注射：	1 × 2.5 mL
檢測：	DAD掃描範圍210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 掃描範圍160-1000 m/z

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10.72 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)。

實例11：

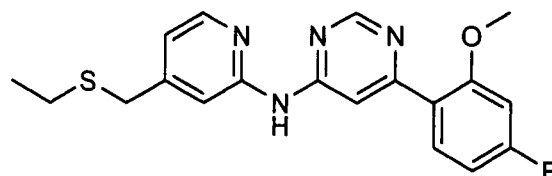
(外消旋)-N-{4-[(S-乙基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基

苯基)嘧啶-4-胺



中間體11.1之製備：

N-{4-[(乙基硫基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺

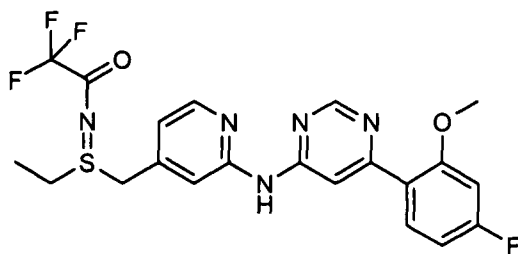


在氬氣氛下在130℃下在閉合管中將4-[(乙基硫基)甲基]吡啶-2-胺 (264 mg; 1.49 mmol; 烯胺)、4-氟-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶 (300 mg; 1.19 mmol; 中間體1.1)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II)甲基-第三丁基醚加成物 (99 mg; 0.12 mmol; ABCR GmbH & CO. KG)及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯 (57 mg; 0.12 mmol; Aldrich Chemical公司)及磷酸鉀 (1.26 g; 5.97 mmol)存於甲苯 (27 ml)及NMP (2.1 mL)中之混合物攪拌4小時。冷卻後，用DCM稀釋批料且用氯化鈉水溶液洗滌。使用Whatman過濾器過濾有機層且濃縮。自乙醇結晶殘餘物以獲得純產物 (416 mg; 1.11 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.21 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.92 (td, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 1.19 (t, 3H)。

中間體11.2之製備：

(外消旋)-N-{乙基[(2-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]- λ^4 -亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺



在氬氣氛下，將2,2,2-三氟乙醯胺(44 mg; 0.38 mmol)存於THF (1 mL)中之溶液逐滴添加至第三丁醇鈉(25 mg; 0.25 mmol)存於THF (1 mL)中之溶液中，以使混合物之溫度保持在10℃以下。隨後，將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(43 mg; 0.15 mmol)存於THF (1 mL)中之新鮮製備之溶液逐滴添加至攪拌混合物中，以使混合物之溫度保持在10℃以下。然後在-10℃下將混合物攪拌10分鐘。最後，將N-{4-[(乙基硫基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺(100 mg; 0.25 mmol)存於THF (1 mL)中之溶液添加至攪拌混合物中，以使混合物之溫度保持在-10℃以下。在-10℃下將混合物攪拌50分鐘。在冷卻下用甲苯(1 mL)稀釋批料且添加亞硫酸鈉水溶液(31.6 mg; 存於1 mL水中之0.25 mmol)以使混合物之溫度保持在0℃以下。用乙酸乙酯將批料萃取3次。用氯化鈉水溶液洗滌合併之有機層，使用Whatman過濾器過濾且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(乙酸乙酯/ MeOH)純化殘餘物以獲得期望產物(69 mg; 0.13 mmol)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10.36 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.92 (trd, 1H), 4.64-4.42 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 1.28 (tr, 3H)。

末端產物之製備：

將(外消旋)-N-{乙基[(2-{[6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]-λ⁴-亞硫基}-2,2,2-三氟乙醯胺(64 mg; 0.12 mmol)溶解於甲醇(10 ml)中。向此溶液中添加水(0.3 ml)。將Oxone® (95 mg:

0.15 mmol)存於水(0.5 ml)中之溶液添加至第一溶液中且攪拌所得混合物。藉由添加氧化鉀水溶液(5%)將pH保持在7.8-8.2之間。30分鐘及60分鐘之反應時間後，添加額外份之 Oxone® (每份為15 mg; 0.049 mmol)。將pH保持在7.8-8.2之間。再攪拌15分鐘後，用水(100 ml)稀釋批料。用乙酸乙酯萃取懸浮液。用亞硫酸鈉水溶液(10%)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。藉由矽膠上之管柱層析(乙酸乙酯/ MeOH)純化殘餘物以獲得期望產物(48 mg; 0.12 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.28 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.92 (trd, 1H), 4.42-4.32 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.99 (q, 2H), 1.26 (tr, 3H)。

下表1提供對實例部分中所闡述化合物之概述：

表1

實例 編號	結構	化合物名稱
1		(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺
2		6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺；鏡像異構體1
3		6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺；鏡像異構體2
4		(外消旋)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺

實例 編號	結構	化合物名稱
5		(+)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺
6		(-)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺
7		(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺
8		6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺；鏡像異構體1
9		6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺；鏡像異構體2
10		(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}嘧啶-4-胺
11		(外消旋)-N-{4-[(S-乙基磺醯亞胺基)-甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺

結果：

表2：本發明化合物對CDK9及CDK2之抑制

IC₅₀ (在50%最大效應下之抑制濃度)值係以nM指示；「n.t.」意指在此分析中尚未測試該等化合物。

①： 實例編號

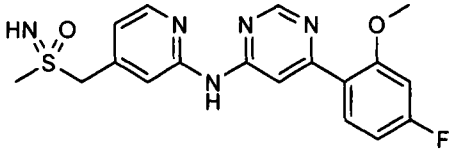
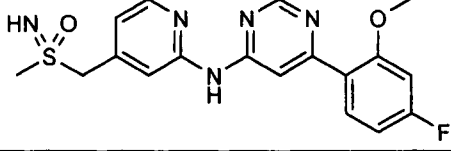
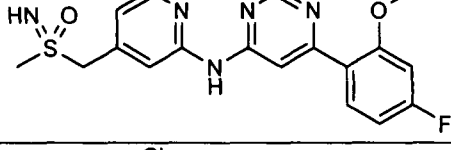
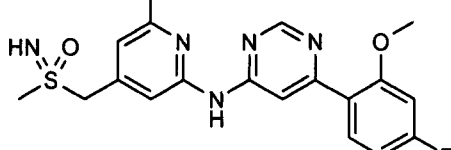
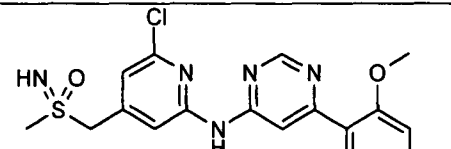
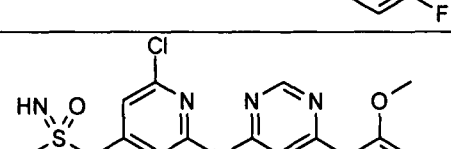
②： CDK9：如材料及方法之方法1a.所闡述之CDK9/CycT1激酶分析

③： CDK2：如材料及方法之方法2a.所闡述之CDK2/CycE激酶分析

④： 高 ATP CDK9：如材料及方法之方法1b.所闡述之CDK9/CycT1激酶分析

⑤ 高CDK2：如材料及方法之方法2b.所闡述之CDK2/CycE激酶分析

表2

①	結構	②	③	④	⑤
1		5	600	49	1510
2		9	1300	30	1540
3		4	660	10	1040
4		4	160	11	1130
5		5	56	9	1420
6		4	94	5	1820

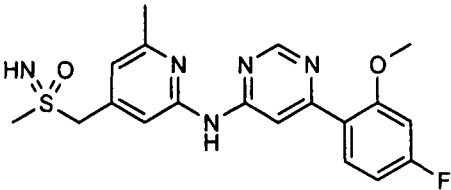
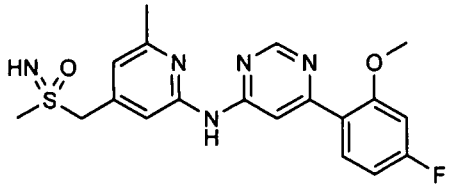
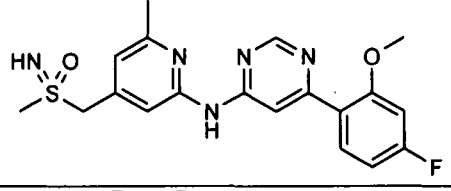
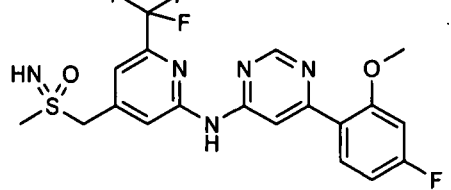
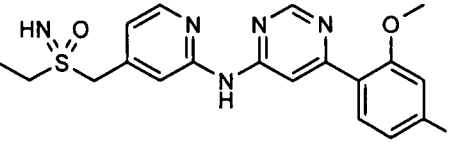
①	結構	②	③	④	⑤
7		5	280	4	3630
8		4	400	6	6330
9		4	330	2	4400
10		5	63	3	797
11		n.t.	n.t.	194	n.t.

表 3a 及表 3b：本發明化合物對 HeLa、HeLa-MaTu-ADR、NCI-H460、DU145、Caco-2、B16F10、A2780 及 MOLM 13 細胞增殖之抑制，其係如材料及方法之方法 3 所闡述來測定。所有 IC₅₀ (在 50% 最大效應下之抑制濃度) 值係以 nM 指示；「n.t.」意指在此分析中尚未測試該等化合物。

①：實例編號

②：HeLa 細胞增殖之抑制

③：HeLa-MaTu-ADR 細胞增殖之抑制

④：NCI-H460 細胞增殖之抑制

⑤：DU145 細胞增殖之抑制

⑥：Caco-2 細胞增殖之抑制

⑦：B16F10 細胞增殖之抑制

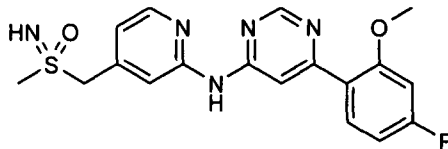
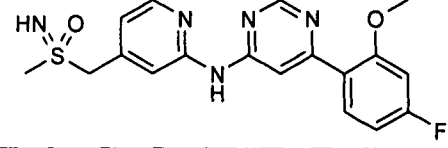
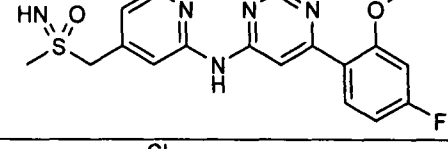
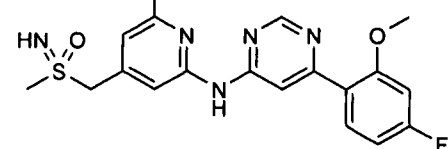
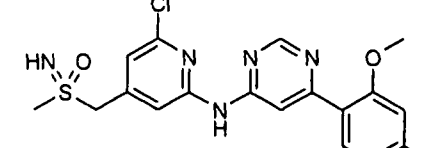
⑧： A2780細胞增殖之抑制

⑨： MOLM 13細胞增殖之抑制

表3a：藉由細胞系代表之適應症

細胞系	來源	適應症
HeLa	ATCC	人類子宮頸腫瘤
NCI-H460	ATCC	人類非小細胞肺癌
A2780	ECACC	人類卵巢癌
DU 145	ATCC	激素非依賴性人類前列腺癌
HeLa-MaTu-ADR	EPO-GmbH Berlin	多藥物抗性人類子宮頸癌
Caco-2	ATCC	人類結腸直腸癌
B16F10	ATCC	小鼠黑色素瘤
MOLM-13	DSMZ	人類急性骨髓樣白血病

表3b：增殖之抑制

①	結構	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
1		477	335	638	309	537	488	60	n.t.
2		456	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	193	189
3		850	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	126	80
4		109	97	372	77	145	215	62	47
5		104	109	185	105	166	122	34	33

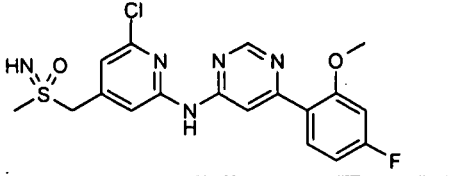
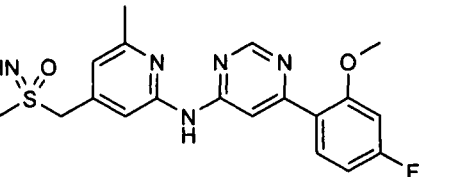
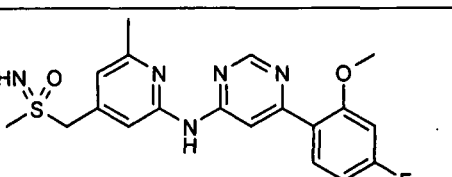
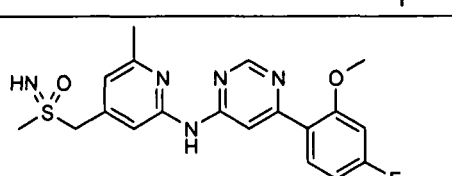
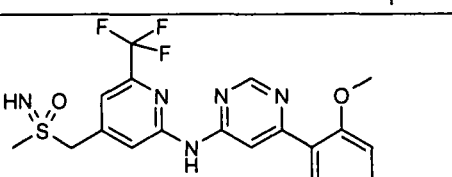
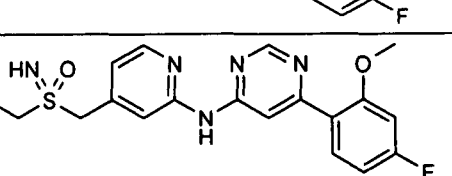
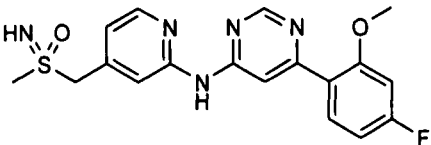
6		104	111	192	110	177	123	39	44
7		121	217	375	121	230	216	35	53
8		118	112	319	179	246	284	36	64
9		52	178	193	126	212	205	39	43
10		60	104	135	88	116	100	32	32
11		338	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

表4：本發明化合物在pH 6.5之水中之熱力學溶解度，其係如藉由材料及方法之方法4.所闡述之平衡搖瓶方法來測定。

- ①： 實例編號
- ②： 在pH 6.5之水中之溶解度，以mg/l表示
- ③： 在檸檬酸鹽緩衝液(pH 4)中之溶解度，以mg/l表示

表4

①	結構	②	③
1		7	n.t.

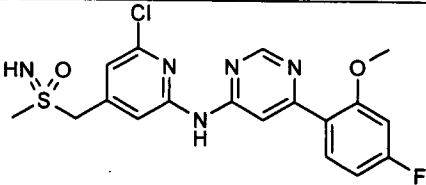
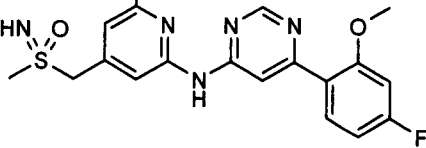
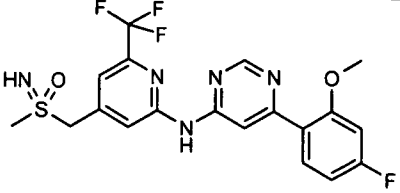
①	結構	②	③
4		n.t.	15
7		n.t.	157
10		n.t.	11

表5：本發明化合物之Caco-2滲透率，其係如材料及方法之方法5.所闡述來測定。

- ①： 實例編號
- ②： 測試化合物之濃度，以 μM 指示。
- ③： P_{app} A-B (M_{ari})，以[nm/s]指示
- ④： P_{app} B-A (M_{ari})，以[nm/s]指示
- ⑤： 流出比

表5

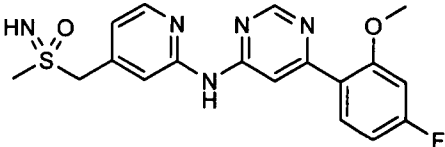
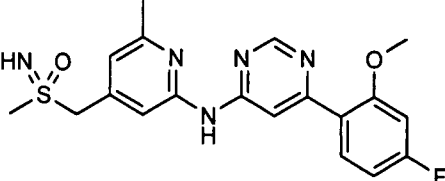
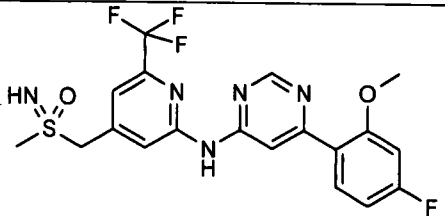
①	結構	②	③	④	⑤
1		2	26	243	9.3
7		2	39	289	7.49
10		2	45	206	4.58

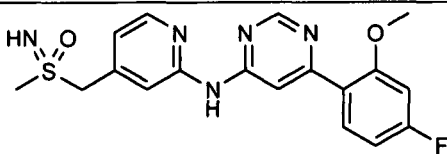
表6：碳酸酐酶-1及碳酸酐酶-2之抑制，其係如藉由材料及方法之方法6.所闡述之碳酸酐酶分析來測定。

①： 化合物編號

②： 碳酸酐酶-1之抑制： IC_{50} (50%最大效應下之抑制濃度)值係以nM指示。

③ 碳酸酐酶-2之抑制： IC_{50} (50%最大效應下之抑制濃度)值係以nM指示。

表6

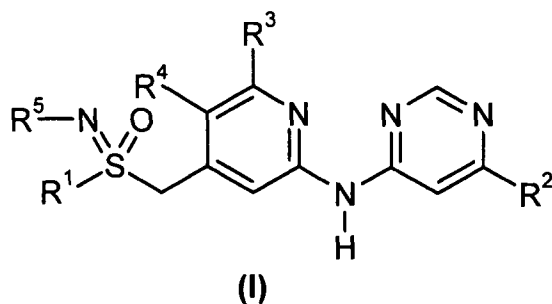
①	結構	②	③
1		> 10000	> 10000

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種通式(I)化合物

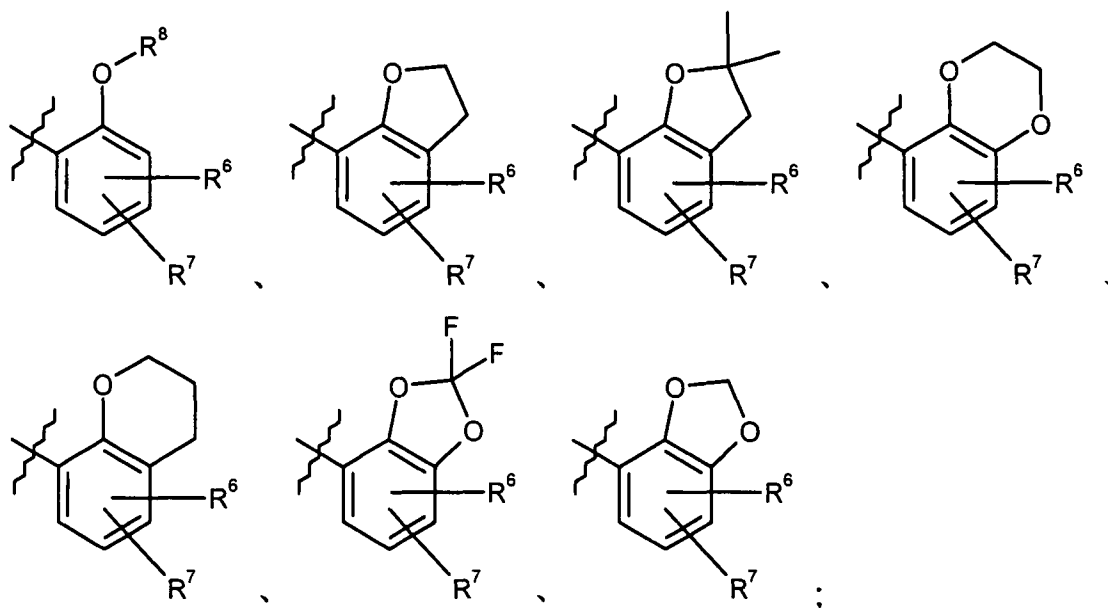


其中

R^1 代表選自以下之基團：C₁-C₆-烷基-、C₃-C₇-環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基、苯基-C₁-C₃-烷基-或雜芳基-C₁-C₃-烷基-

其中該基團視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：羥基、氰基、鹵素、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、-OP(O)(OH)₂、-C(O)OH、-C(O)NH₂；

R^2 代表選自以下之基團



R^3 、 R^4 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(OR^{12})_2$ 、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

R^8 代表選自以下之基團

a) C_1 - C_6 -烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 C_2 - C_3 -烯基-、 C_2 - C_3 -炔基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，其中該 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-；

b) C₃-C₇-環烷基-, 其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-；

c) 雜環基-, 其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-、C₂-C₃-烯基-、C₂-C₃-炔基-；

d) 苯基, 其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-；

e) 雜芳基, 其視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-；

f) 苯基-C₁-C₃-烷基-, 其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、-NH₂、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、C₁-C₃-烷基-、鹵基-C₁-C₃-烷基-、C₁-C₃-氟烷氧基-、C₁-C₃-烷氧基-；

g) 雜芳基-C₁-C₃-烷基-, 其雜芳基視情況經一個或兩個或三

個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 -NH_2 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-；

h) $\text{C}_3\text{-C}_6$ -環烷基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-，其 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -環烷基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-；

i) 雜環基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-，其雜環基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-；

R^9 代表選自以下之基團： $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基-、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該基團視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、 -NH_2 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-；

R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基-、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷氧基-、 -NH_2 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -氟烷氧基-，或 R^{10} 及 R^{11} 連同其所附接之氮原子一起形成環胺；

R^{12} 代表選自以下之基團：氫、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基或苄基，

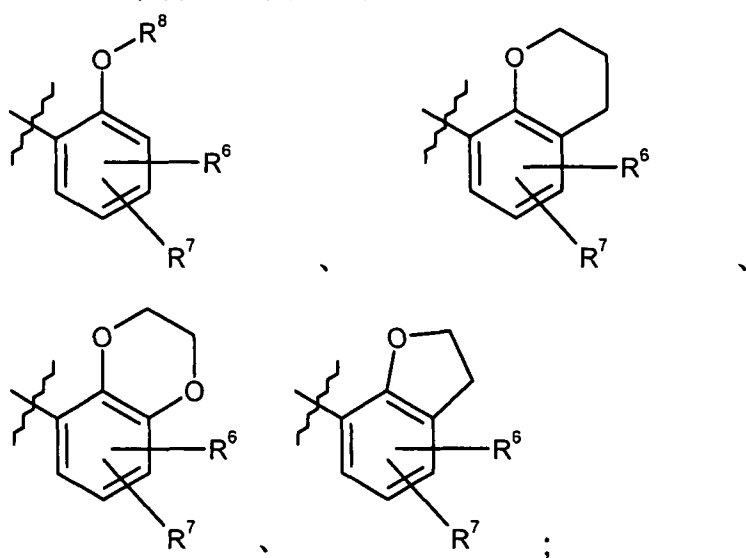
及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

2. 如請求項1之通式(I)化合物，其中

R^1 代表選自以下之基團： C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_5 -環烷基-，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、 C_1 - C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1 - C_2 -烷基-、 C_1 - C_2 -氟烷氧基-、- NH_2 、烷基胺基-、二烷基胺基-、環胺、- $OP(O)(OH)_2$ 、- $C(O)OH$ 、- $C(O)NH_2$ ；

R^2 代表選自以下之基團



R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子、 C_1 - C_3 -烷基或鹵基- C_1 - C_3 -烷基；

R^4 代表氫原子或氟原子；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、- $C(O)R^9$ 、- $C(O)OR^9$ 、- $S(O)_2R^9$ 、- $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、- $P(O)(OR^{12})_2$ 、- $CH_2OP(OR^{12})_2$ 、 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，

其中該 C_1 - C_6 -烷基-、 C_3 - C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基

取代：鹵素、羥基、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子、氯原子、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

R^8 代表選自以下之基團

a) C_1-C_6 -烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、雜芳基，其中該 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

b) 苯基- C_1-C_3 -烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

c) 雜芳基- C_1-C_3 -烷基-，其雜芳基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、氰基、 C_1-C_3 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

d) C_3-C_6 -環烷基- C_1-C_3 -烷基-，其 C_3-C_6 -環烷基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

e) 雜環基- C_1-C_3 -烷基-，其雜環基視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

R^9 代表選自以下之基團： C_1-C_6 -烷基-、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苯基、苄基或雜芳基，

其中該基團視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-；

R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苄基、苯基或雜芳基，

其中該 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_7 -環烷基-、雜環基-、苄基、苯基或雜芳基視情況經一個、兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、羥基、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、乙醯基胺基-、N-甲基-N-乙醯基胺基-、環胺、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-，或 R^{10} 及 R^{11} 連同其所附接之氮原子一起形成環胺；

R^{12} 代表選自以下之基團：氫或 C_1-C_4 -烷基，

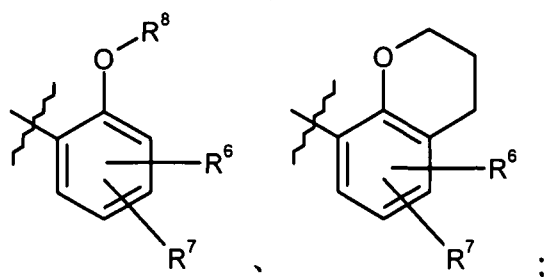
及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

3. 如請求項1之通式(I)化合物，其中

R^1 代表 C_1-C_6 -烷基-或 C_3-C_5 -環烷基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代：羥基、 C_1 - C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-、環胺、 $-OP(O)(OH)_2$ ；

R^2 代表選自以下之基團



R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子、 C_1 - C_3 -烷基或氟- C_1 - C_3 -烷基；

R^4 代表氫原子或氟原子；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{12})_2$ 、 $-CH_2OP(OR^{12})_2$ 或 C_1 - C_3 -烷基-，

其中該 C_1 - C_3 -烷基視情況經一個選自以下之取代基取代： $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子或氯原子；

R^8 代表選自以下之基團

a) C_1 - C_3 -烷基，其視情況經一個或兩個或三個選自以下之相同或不同取代基取代：鹵素、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-；

b) 苯基- C_1 - C_3 -烷基-，其苯基視情況經一個或兩個或三個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-、鹵基- C_1 - C_3 -烷基-、 C_1 - C_3 -氟烷氧基-、 C_1 - C_3 -烷氧基-；

c) 雜芳基- C_1 - C_3 -烷基-，其雜芳基視情況經一或兩個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、氰基、 C_1 - C_3 -烷基-

、鹵基- C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -氟烷氧基-、 C_1-C_3 -烷氧基-；

R^9 代表選自以下之基團： C_1-C_3 -烷基、鹵基- C_1-C_3 -烷基或苄基，其苄基視情況經一或兩個選自以下之群之相同或不同取代基取代：鹵素、 C_1-C_3 -烷基-、 C_1-C_3 -烷氧基-、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-；

R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 C_1-C_3 -烷基-、苄基，或

R^{10} 及 R^{11} 連同其所附接之氮原子一起形成環胺；

R^{12} 代表選自以下之基團：氫或 C_1-C_2 -烷基，

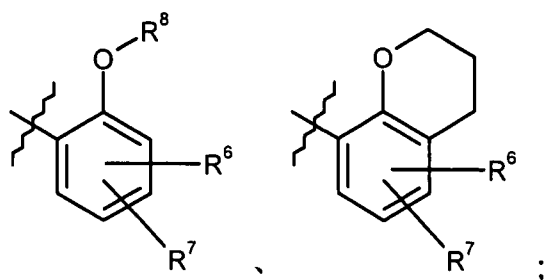
及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

4. 如請求項1之通式(I)化合物，其中

R^1 代表 C_1-C_6 -烷基，

其中該基團視情況經一個選自以下之群之取代基取代： C_1-C_3 -烷氧基、 $-NH_2$ 、烷基胺基-、二烷基胺基-或環胺；

R^2 代表選自以下之基團



R^3 代表氫原子、氟原子或氯原子或甲基或三氟甲基；

R^4 代表氫原子或氟原子；

R^5 代表選自以下之基團：氫原子、氰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫原子、氟原子或氯原子；

R^8 代表 C_1 - C_3 -烷基；

R^9 代表 C_1 - C_3 -烷基、苄基或三氟甲基；

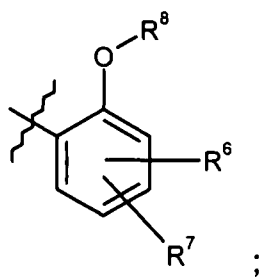
R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地代表選自以下之基團：氫、 C_1 - C_2 -烷基-
；

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

5. 如請求項1之通式(I)化合物，其中

R^1 代表 C_1 - C_3 -烷基；

R^2 代表基團



R^3 代表氫原子或氯原子或甲基或三氟甲基；

R^4 代表氫原子；

R^5 代表氫原子；

R^6 代表氟原子；

R^7 代表氫；

R^8 代表甲基；

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

6. 如請求項1之通式(I)化合物，其中

R^1 代表甲基或乙基；

R^2 代表4-氟-2-甲氧基苯基；

R^3 代表氫原子或氯原子或甲基或三氟甲基；

R^4 代表氫原子；

R^5 代表氫原子；

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

7. 如請求項1之化合物，其係

(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺；

6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺，鏡像異構體1；

6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺，鏡像異構體2；

(外消旋)-N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺；

N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺，鏡像異構體1；

N-{6-氯-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺，鏡像異構體2；

(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺；

6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺，鏡像異構體1；

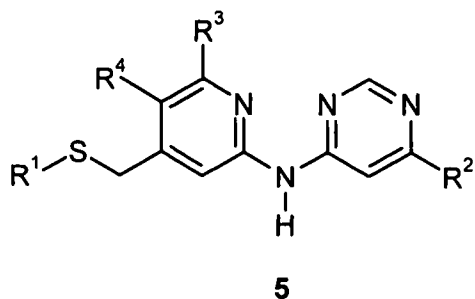
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{6-甲基-4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}嘧啶-4-胺，鏡像異構體2；

(外消旋)-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-N-{4-[(S-甲基磺醯亞胺基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-基}嘧啶-4-胺；

(外消旋)-N-{4-[(S-乙基磺醯亞胺基)甲基]吡啶-2-基}-6-(4-氟-2-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺，

及其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

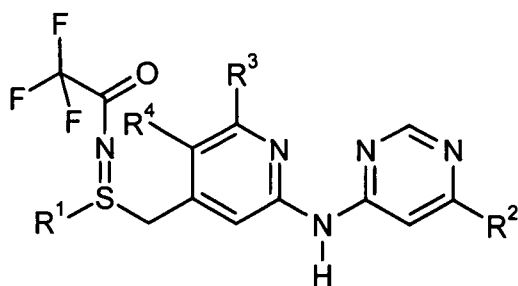
8. 如請求項1至7中任一項之通式(I)化合物，其用於治療及/或預防過度增殖性病徵、病毒引起之傳染病及/或心血管疾病。
9. 如請求項1至7中任一項之通式(I)化合物，其用於治療及/或預防肺癌、前列腺癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、卵巢癌及白血病。
10. 一種醫藥組合，其包含如請求項1至7中任一項之化合物與至少一或多種其他活性成份之組合。
11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之化合物與醫藥上適宜之惰性無毒佐劑之組合。
12. 如請求項10之醫藥組合，其用於治療及/或預防過度增殖性病徵、病毒引起之傳染病及/或心血管疾病。
13. 如請求項11之醫藥組合物，其用於治療及/或預防過度增殖性病徵、病毒引起之傳染病及/或心血管疾病。
14. 一種通式(5)化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如請求項1至6中任一項針對通式(I)化合物所定義，

或其鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

15. 一種通式(6)化合物

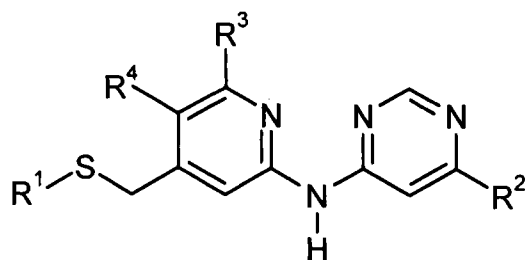


6

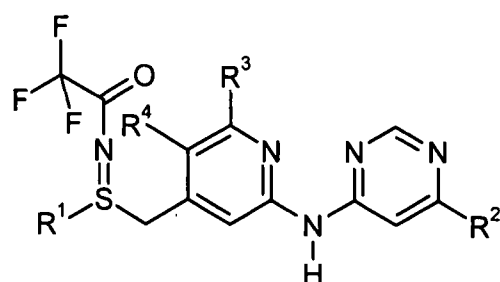
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如請求項1至6中任一項針對通式(I)化合物所定義，

或其鏡像異構體、非鏡像異構體、鹽、溶劑合物或溶劑合物之鹽。

16. 一種製備式(6)化合物之方法，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如請求項1至6中任一項針對式(I)化合物所定義，在該方法中將式(5)化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如請求項1至6中任一項針對式(I)化合物所定義)與三氟乙醯胺及1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲在第三丁醇之鹼金屬鹽存在下，在環醚溶劑中反應，以獲得式(6)化合物，



5

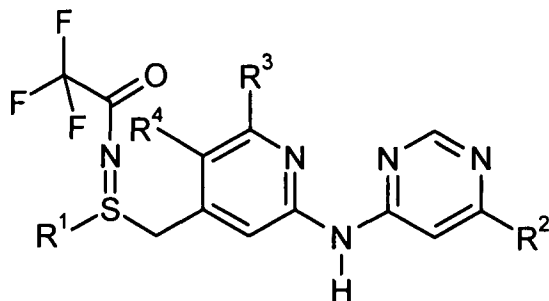


6

且在該方法中，若適宜，由所得化合物視情況使用相應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸轉化成其溶劑合物、鹽及/或該等鹽之溶劑合

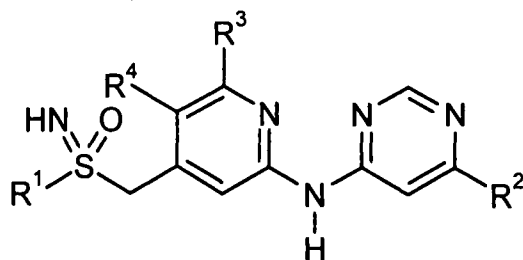
物。

17. 一種製備如請求項1至7中任一項之式(I)化合物之方法，在該方法中，在式C₁-C₂-C(O)-C₁-C₂-烷基之脂系酮溶劑中，使用高錳酸之鹼金屬鹽氧化式(6)化合物(其中R¹、R²、R³及R⁴係如請求項1至6中任一項針對式(I)化合物所定義)，



6

然後，若在上文所提及之氧化過程期間未裂解脫除存在於該式(6)化合物中之三氟乙醯基，則由所得中間體在醇溶劑中，使用適宜鹼處理，來移除該三氟乙醯基，以獲得該式(I)化合物(其中R⁵為氫)，

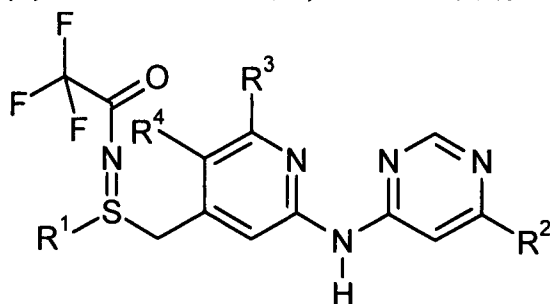


(I); R⁵ = H

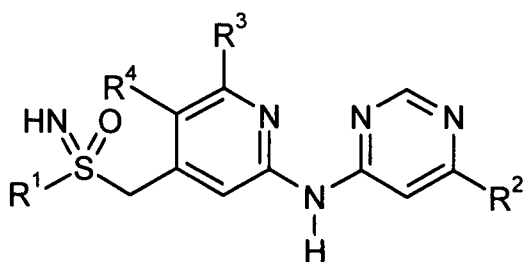
且在該方法中，若適宜，由該所得化合物視情況使用相應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸轉化成其溶劑合物、鹽及/或該等鹽之溶劑合物。

18. 一種製備如請求項1至7中任一項之式(I)化合物之方法，在該方法中，在選自式C₁-C₃-烷基-OH之脂系醇、水及N,N-二甲基甲醯胺或其混合物之溶劑中，使用基於過氧單硫酸鹽之氧化劑氧化

式(6)化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如請求項1至6中任一項針對式(I)化合物所定義)，以獲得該式(I)化合物(其中 R^5 為氫)，



6

(I); $R^5 = H$

且在該方法中，若適宜，由所得化合物視情況使用相應的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸轉化成其溶劑合物、鹽及/或該等鹽之溶劑合物。