附件 3:第 93121972 號專利申請案中文說明書替換本
民國 99 年 7 月 27 日修正

（此處由本局於收文時黏貼條碼）

公告本

P1～P257 845046

發明專利說明書

99年7月27日修(更)正本

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：93121972

※申請日期：93 年 07 月 22 日　　※IPC 分類：

C07D 231/40, 403/12 (2006.01)
401/12, 405/12, (2006.01)
409/12, 413/12, (2006.01)
A61K 31/4155, 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 藥學化合物

(英) Pharmaceutical compounds

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：(中) 亞斯泰克斯療法有限公司
(英) ASTEX THERAPEUTICS LIMITED
代表人：(中) 1.哈倫　何提
(英) 1.JHOTI, HARREN
地　址：(中) 英國劍橋市米爾頓路劍橋科學園區四三六號
(英) 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA, United Kingdom
國籍：(中英) 英國　　UNITED KINGDOM

三、發明人：(共 9 人)

1.姓　名：(中) 維里歐　伯狄尼
(英) BERDINI, VALERIO
國　籍：(中) 義大利
(英) ITALY

2.姓　名：(中) 麥可　歐布萊恩
(英) O'BRIEN, MICHAEL ALISTAIR
國　籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

3.姓　名：(中) 瑪莉亞　卡爾
(英) CARR, MARIA GRAZIA
國　籍：(中) 英國
(英) UNITED KINGDOM

4.姓　名：(中) 勒瑞莎　爾利
(英) EARLY, THERESA RACHEL

845046

國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

5.姓　名：（中）艾德瑞安　吉爾
（英）GILL, ADRIAN LIAM
國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

6.姓　名：（中）蓋瑞　翠瓦沙
（英）TREWARTHA, GARY
國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

7.姓　名：（中）艾莉森　伍爾弗
（英）WOOLFORD, ALISON JO-ANNE
國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

8.姓　名：（中）安德魯　伍海德
（英）WOODHEAD, ANDREW JAMES
國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

9.姓　名：（中）保羅　瓦特
（英）WYATT, PAUL GRAHAM
國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.英國　；2003/07/22；0317127.9 ☑有主張優先權
2.美國　；2003/07/22；60/489,046 ☑有主張優先權
3.美國　；2004/05/10；60/569,763 ☑有主張優先權

845046

國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

5.姓　名：（中）艾德瑞安　吉爾
（英）GILL, ADRIAN LIAM
國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

6.姓　名：（中）蓋瑞　翠瓦沙
（英）TREWARTHA, GARY
國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

7.姓　名：（中）艾莉森　伍爾弗
（英）WOOLFORD, ALISON JO-ANNE
國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

8.姓　名：（中）安德魯　伍海德
（英）WOODHEAD, ANDREW JAMES
國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

9.姓　名：（中）保羅　瓦特
（英）WYATT, PAUL GRAHAM
國　籍：（中）英國
（英）UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.英國　；2003/07/22；0317127.9 ☑有主張優先權
2.美國　；2003/07/22；60/489,046 ☑有主張優先權
3.美國　；2004/05/10；60/569,763 ☑有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於吡唑化合物，彼可抑制或調節週期素依賴型激酶(CDK)及糖原合成酶激酶-3(GSK-3)的活力，關於將該化合物用於治療或預防週期素依賴型激酶及糖原合成酶激酶-3仲介的疾病狀態或症狀，以及關於新穎具有週期素依賴型激酶或糖原合成酶激酶-3抑制活性或調節活性的化合物。本發明也提供藥學組成物，彼含有如上述的化合物及新穎化學中間物。

【先前技術】

蛋白質激酶構築一個在結構上相關的酶的大家族，該酶負責控制各式各樣的在細胞內的信號轉導程序(Hardie，G.and Hanks，S.(1995)The Protein Kinase Facts Book.I and II Acadernic Press，San Diego，CA)。激酶藉其磷酸化的酶作用物被分類成家族(例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)。序列圖形業已被鑑別，彼通常符合這些激酶家族中的各種(例如 Hanks，S.K.，Hunter，T.，FASEB J.9：576-596(1995)；Knighton，et al.,Science，253：407-414(1991)；Hiles，et al.,Cell，70：419_429(1992)；Kunz，et al.,Cell，73：585-596(1993)；Garcia-Bustos，et al.,EMBO J.，13：2352-2361(1994))。

蛋白質激酶可被彼之調節機制特徵化。這些機制包括

(2)

：例如：自磷酸化作用、其他激酶的轉磷酸化作用、蛋白質-蛋白質相互作用、蛋白質-脂質相互作用、蛋白質-多核苷酸相互作用。個別的蛋白質激酶可被一種以上的機制調節。

激酶藉由將磷酸根絡加至標的蛋白質的方式調節許多不同的細胞程序，該細胞程序包括(但不限於)：增殖作用、分化作用、細胞凋亡、自動能力、轉錄作用、轉譯作用及其他的信號程序。這些磷酸化作用擔任分子的開關，彼可以修飾或調節標的蛋白質的生物機能。標的蛋白質的磷酸化作用響應下列而發生：各式各樣的細胞外信號(激素、神經傳遞物、生長及分化因子等)、細胞週期、環境或營養壓迫等。合適的蛋白質激酶在信號通道中起作用使下列活化或滅活(直接或間接地)、代謝作用酶、調節蛋白質、受體、細胞骨骼蛋白質、離子通道或泵浦、或轉錄作用因子。肇因於蛋白質磷酸化作用控制不完全的未被控制的信號業已和許多的疾病有關聯，該疾病包括：炎症、癌、過敏/氣喘、免疫系統的疾病及症狀、中樞神經系統的疾病的疾病及症狀，以及血管生成。

真核狀態的細胞分裂程序可大概地被分成一系列名爲G1、S、G2及M的連續期。正確的進展業已透過細胞週期不同的分裂期被證實彼決定性地取決於一個蛋白質家族(被稱爲週期素依賴型激酶(CDKs))及一不同的彼之同系蛋白質夥伴組(被稱爲週期素)的時間及空間的調節作用。CDKs是cdc2(也被稱爲CDK1)同系絲胺酸-蘇胺酸激酶蛋

白質，在本說明書中彼可以將 ATP 當成各種多肽磷酸化作用的酶作用物。週期素是一個蛋白質家族，彼之特徵在於同系區域(含有大約100種胺基酸)，被稱爲〝週期素盒子〞，該週期素盒子在與特異的 CDK 參與蛋白質結合及定義選擇性的場合中被使用。

在整個細胞週期的不同 CDK 類及週期素類的表現水平、降解速率及活化水平導致一系列 CDK/週期素複合物的循環形成，其中 CDK 類是酶活潑的。這些複合物的形成控制經過分散的細胞週期檢查點的通道，使得細胞分裂作用的程序能夠持續。不能滿足在已知的細胞週期檢查點上首要的生物化學標準(即不能形成所需的 CDK/週期素複合物)可以導致細胞週期中止及/或細胞脫噬。異常的細胞增殖作用(如在癌中所示的)經常被歸因於正確細胞週期控制的喪失。抑制 CDK 酶活性提供一種方法，藉由該方法異常分裂的細胞可中止其之分裂作用及/或被殺死。在仲介細胞週期的場合中 CDK 類及 CDK 複合物類的多樣性及其之決定性的角色提供許多根據已定義的生物化學基本原則所選擇的可能的治療標的。

從細胞週期的 G1期進展至 S 期主要經由與 D 及 E 型週期素成員的聯合被 CDK2、CDK3、CDK4及 CDK6調節。D 型週期素類似乎是能越過 G1限制點的通道，然而 CDK2/週期素 E 複合物是從 G1期轉換至 S 期的鑰匙。吾人認爲 S 期接下來進展到 G2期需要 CDK2/週期素 A 複合物。有絲分裂及觸發有絲分裂的 G2期至 M 期的轉換皆被

CDK1及A及B型週期素的複合物調節。

在G1期間，視網膜母細胞瘤蛋白質(Rb)及相關的囊狀蛋白質(如p130)是CDK(2，4&6)/週期素複合物的酶作用物。G1的進展部份被過度磷酸化促進，所以藉CDK(4/6)/週期素-D複合物使Rb及p130滅活。Rb及p130的過度磷酸化造成轉錄因子(如E2F)釋出，所以基團的表現是從G1期進展到S期所必需的(如供週期素E用的基因)。週期素E的表現促進CDK2/週期素E複合物的形成，該複合物經由進一步的使Rb磷酸化來放大或維持E2F的水平。CDK2/週期素E複合物也使DNA複製必需的其他蛋白質如NPAT，彼涉及組蛋白生物合成磷酸化。G1進展及G1/S轉換也經由被有絲分裂原激活的Myc通道(送到CDK2/週期素E通道)被調節。CDK2也經由p53調節p21水平的作用而與仲介DNA損壞反應通道的p53連接。p21是一種CDK2/週期素E的蛋白質抑制劑，所以可以中斷或延後G1/S轉換。CDK2/週期素E複合物可代表一個點，在該點來自Rb、Myc及p53通道的生物化學興奮劑有某些程度的合而爲一。所以CDK2及/或CDK2/週期素E複合物代表供在中止或回復在異常分裂的細胞的細胞週期的控制上被設計的治療用的良好標的。

CDK3在細胞週期中的正確角色並不清楚。由於尚沒有同源的週期素夥伴被鑑定，但是顯性的負型式的CDK3使在G1期的細胞延後，所以暗示CDK3在調節G1/S轉換的場合中扮演一個角色。

(5)

儘管大多數的 CDK 類涉及細胞週期的調節作用，然而有證據證明 CDK 家族的特定成員介入其他的生物化學程序。這被 CDK5舉例說明，CDK5是改正神經元發展所必需並且涉及如下的數種神經元蛋白質的磷酸化作用：Tau、NUDE-1、突觸素1、DARPP32及 Munc18/SyntaxinlA 複合物。神經元 CDK5在傳統上藉由與 p35/p39蛋白質結合被活化。然而 CDK5活性可藉由 p25(p35的被截斷的版本)的結合被去調節。p35至 p25的轉換及接下來的 CDK5活性的去調節作用可以被局部缺血、刺激毒性及β-澱粉樣肽誘發。因此 p25涉及神經變性病(如阿茲海默氏症)的發病機制，所以有供抗這些疾病的治療用的標的之意義。

CDK7是一種核蛋白，彼有 cdc2 CAK 活性及與週期素 H 結合。CDK7被鑑定爲 TFIIH 轉錄複合物的組成份，該複合物有 RNA 聚合酶 IIC-末端功能域(CTD)活性。這與經由 Tat 所仲介的生物化學通道來調節 HIV-1轉換作用有關。CDK8與週期素 C 結合及涉及 RNA 聚合酶 II 的 CTD 磷酸化作用。同樣地，CDK9/週期素-T1複合物(P-TEFb 複合物)涉及 RNA 聚合酶 II 的延長控制。PTEF-b 也是下面所需：透過病毒協調子 Tat 與週期素 T1的相互作用使 HIV-1基因組的轉錄作用活化。所以 CDK7、CDK8、CDK9及 P-TEFb 複合物是抗病毒性治療的可能的標的。

在分子水平下，CDK/週期素複合物活性的仲介作用需要一系列的激活及抑制磷酸化作用或去磷酸化作用事件。CDK 磷酸化作用的進行是藉由一組 CDK 活化激酶

(CAK)及/或激酶(如 Wee1.Myt1及 Mik1)。去磷酸化作用的進行是藉由磷酸化酶(如 cdc25(a&c)、pp2a 或 KAP。

CDK/週期素複合物活性可進一步被二個內源的細胞蛋白性抑制劑家族調節：Kip/Cip 家族，或 INK 家族。INK 蛋白質專一地結合 CDK4及 CDK6。$p16^{ink4}$(也被稱爲 MTS1)是一種可能的腫瘤抑制子基因，彼在許多的一期癌中被突變或消除。Kip/Cip 家族含有蛋白質，如 $p21^{Cip,Waf1}$，$p27^{Kip1}$及 $p57^{Kip2}$。如先前所討論的，p21被 p53誘發並且可以使 CDK2/週期素(E/A)及 CDK4/週期素(D1/D2/D3)複合物滅活。p27表現的非典型的低水平在乳癌、結腸癌及前列腺癌中被觀察到。在實體腫瘤中週期素 E 的相反的過度表現被證實與不良的患者預後有關係。週期素 D1的過度表現與下列有關：食管癌、乳癌、鱗狀細胞癌及非小型細胞肺癌。

CDK 類及彼之相關的蛋白質在協調及驅使增殖中的細胞的細胞週期場合中的重要角色業已在上文中被概述。某些生物化學通道(其中 CDK 扮演一個關鍵角色)也已被描述。處理增生性疾病(如癌)的單一療法(使用標的在 CDK 或在特定的 CDK 上的遺傳工程療法的發展是可以高度期望的。CDK 抑制劑也可被用來處理其他的症狀，如病毒感染、自體免疫疾病及神經變性病。標的 CDK 的治療也可提供在處理前述疾病的臨床上的益處(當被使用於與現有的或新式的治療藥劑綜合的療法時)。標的 CDK 的抗癌療法的益處勝於許多現有的抗癌藥劑，因爲他們不會

直接與DNA起相互作用，所以降低二期癌發展的風險。

糖原合成酶激酶-3(GSK3)是一種絲胺酸蘇胺酸激酶，彼以二種被普遍表現的異構形式存在於人體中(GSK3α & β GSK3β)。GSK3涉及在下列場合中有個角色：胚原發展、蛋白質合成、細胞增殖、細胞分化、微管動力、細胞能動性及細胞脫噬作用。GSK3涉及下列疾病狀態的進展：糖尿病、癌、阿茲海默氏病、中風、癲癇、運動神經元疾病及/或頭創傷。種系發育的GSK3與週期素依賴型激酶(CDK類)最密切相關。

一般被GSK3識別的肽酶作用物序列是(Ser/Thr(-X-X-X-(pSer/pThr)，其中X是任何的胺基酸(在位置(n+1)、(n+2)、(n+3)，pSer及pThr分別是磷絲胺酸及磷蘇胺酸(n+4)。GSK3使在位置(n)上的第一個絲胺酸或蘇胺酸磷酸化。在位置(n+4)的磷絲胺酸或磷蘇胺酸對引動GSK3得到最大的酶作用物更新而言似乎是必需的。在Ser21的GSK3α或在Ser9的GSK3β的磷酸化作用導致GSK3的抑制作用。遺傳突變與肽競爭研究導致GSK3的磷酸化的N-末端經由自體抑制機制可以與磷肽酶作用物(S/TXXXpS/pT)競爭的模型。也有資料提出：GSK3α及GSKβ分別被酪胺酸279及216的磷酸化作用微妙調節。這些基團突變成Phe造成在活體內的激酶活性下降。GSK3β的X射線結晶照相的結構有助於遮蔽在GSK3活化及調節的所有的方面的光線。

GSK3構成哺乳動物胰島素反應通道的一部份及可以

磷酸化，因而使糖原合成酶滅活。由於糖原合成酶活性的向上調節，所以糖原合成酶(透過 GSK3的抑制作用)被認爲是一種抗 II 型或非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM)(一種症狀，身體組織變得對胰島素活化作用有抗性)的可能的方法。在肝、脂肪或肌肉組織內的細胞胰島素反應被與細胞外胰島素受體結合的胰島素觸發。這觸發造成胰島素受體酶作用物(IRS)蛋白質的磷酸化作用及接下來的細胞膜募集。IRS 蛋白的進一步的磷酸化作用把磷酸肌醇-3激酶(PI3K)的募集引到細胞膜，在該處可以釋放第二個信使3，4，5-三磷酸磷酸醯肌醇酯(PIP3)。這促進3-磷酸肌醇依賴型蛋白激酶1(PDK1)及蛋白激酶 B(PKB 或 Akt)共同定位於細胞膜，在該處 PDK1使 PKB 活化。PKB 可以分別透過 Ser9或 Ser21的磷酸化作用被磷酸化，藉以抑制 GSK3α 及/或 GSKβ。GSK3的抑制作用接下來觸發糖原合成酶活性的向上調節。所以可以抑制 GSK3的治療藥劑可以誘發類似在胰島素激活作用上可見的細胞反應的細胞反應。GSK3的另一個在活體內的酶作用物是真核蛋白質合成作用啓動因子2B(eIF2B)。eIF2B 經由磷酸化作用被滅活，因而可以抑制蛋白質生物合成作用。利用〝利巴黴素(rapamycin)使哺乳動物標的〞蛋白質(mTOR)滅活來抑制 GSK3可以使蛋白質生物合成作用向上調節。最後，有一些 GSK3活性的調節作用的證據：經由使有絲分裂原活化的蛋白質激酶(MAPK)通道透過 GSK3被激酶(如使被有絲分裂原活化的蛋白質激酶活化的蛋白質激酶1(MAPKAP-

K1或 RSK)磷酸化來調節 GSK3活性。這些資料提出 GSK3活性可被促有絲分裂的胰島素及/或胺基酸刺激物調節。

以下也已被證實：GSK3β在脊椎動物 Wnt 信號通道中是一個關鍵的組成份。這個生物化學通道已被證實對正常的胚原發展很重要，並且彼可調節在正常組織中的細胞增殖作用。GSK3變得可抑制 Wnt 刺激物。這可導致 GSK3酶作用物(如 Axin)、腺瘤息肉病大腸(APC)基因產物及β-卡特素(catenin)的去磷酸化。Wnt 通道異常的調節作用與許多癌有關。在 APC 及/或β-卡特素(catenin)中的突變作用常見於結腸直腸癌及其他的癌。β-卡特素(catenin)已被證實在細胞黏連中的重要性。所以 GSK3也可把細胞黏連程序調節至若干程度。除了已經被描述的生物化學通道以外，還有如下的資料：GSK3涉及細胞分裂作用的調節(經由週期素-D1的磷酸化作用)，涉及轉錄作用因子，如 c-Jun，CCAAT/促進子結合蛋白質α(C/EBPα)，c-Myc 及/或其他的酶作用物(如被活化的 T 細胞的核因子(NFATc)，熱休克因子-1(HSF-1)及 c-AMP 反應元素結合蛋白質(CREB))的磷酸化作用。雖然有組織專一性，但 GSK3似乎在調節細胞脫噬作用的場合中扮演一個角色。GSK3在調節細胞脫噬作用的角色(經由一個前脫噬機制)與醫學上的症狀(其中神經元脫噬作用可以發生)尤其有關。這些症狀的實例是頭創傷、中風、癲癇、阿茲海默氏病及運動神經元疾病、進行性核上性麻痺、基底皮質變性及 Pick 氏病。以下在玻管中業已被證實：GSK3可以使微管相關的

蛋白質 Tau 過度磷酸化。Tau 的過度磷酸化破壞彼與微管的正常結合，也導致細胞內 Tau 分絲的生成。吾人咸信：這些分絲的進行性積累導致最後的神經元機能障礙及變性。所以 Tau 磷酸化作用的抑制(透過 GSK3的抑制)可提供一種限制及/或防止神經變性效果的方法。

杜邦(Du Pont)的 WO 02/34721揭示一種充作週期素依賴型激酶抑制劑的茚並[1，2-c]吡唑-4-酮。

Bristol Myers Squibb 的 WO 01/81348揭示把5-硫代-，亞磺醯-及磺醯吡唑並[3，4-b]-吡啶當成週期素依賴型激酶抑制劑使用。

Bristol Myers Squibb 的 WO 00/62778揭示一種蛋白質酪胺酸激酶抑制劑。

Cyclacel 的 WO 01/72745A1描述2-經取代的4-雜芳基-嘧啶及彼之製造，含有彼之藥學組成物，以及彼充當週期素依賴型激酶(CDKs)的抑制劑使用，因而用於處理增生性病症，如癌、白血病、乾癬等。

Agouron 的 WO 99/21845描述供抑制週期素依賴型激酶(CDKs)(如 CDK1、CDK2、CDK4及 CDK6)用的4-胺基噻唑衍生物。本發明也指示含有這類化合物的藥學組成物的治療或預防用途及利用投給有效藥量的這類化合物的方式來處理惡性的或其他的疾病的方法。

Agouron 的 WO 01/53274揭示充作 CDK 激酶抑制劑的一種化合物，彼可以包含與含氮的雜環基團連接的經醯胺

取代的苯環。

WO 01/98290(Pharmacia & Upjohn)揭示一種充作蛋白質激酶抑制劑的3-胺基羰基-2-甲醯胺基噻吩衍生物。

Agouron 的 WO 01/53268及 wo 01/02369揭示透過蛋白質激酶(如週期素依賴型激酶或酪胺酸激酶)的抑制來仲介或抑制細胞增殖作用的化合物。該 Agouron 化合物具有一個直接或透過 CH=CH 或 CH=N 基團與吲唑環的3取代位置連接的芳基或雜芳基環。

杜邦製藥(Du Pont Pharmaceuticals)的 WO 00/39108及 WO 02/00651描述雜環化合物，彼是類胰朊酶的絲胺酸蛋白酶(尤其因子 Xa 及凝血酶)的抑制劑。據描述：該化合物可充作制凝藥使用或用於預防血栓性插塞病。

US 2002/0091116(Zhu 等人)、WO 01/19798及 WO 01/64642個別揭示充作因子 Xa 的抑制劑的不同的雜環化合物群組。若干1-經取代的吡唑甲醯胺被揭示及舉例說明。

Allergan 的 US6,127,382，WO01/70668，WO 00/68191，WO 97/48672，WO97/19052及 WO97/19062個別描述具有似樹脂作用的化合物，彼可用於處理各種過度增生性疾病(包括癌)。

WO 02/070510(Bayer)描述一種可用於處理心血管疾病的胺基二羧酸化合物。儘管吡唑被一般性地提及，然而在此文件中沒有吡唑的特例。

WO 97/03071(Knoll AG)揭示一種雜環基一甲醯胺衍

生物，彼可用於處理中樞神經系統病症。吡唑類被廣泛地提及作爲雜環基團的實例，但沒有特異的吡唑化合物被揭示或舉例說明。

WO 97/40017(Novo Nordisk)描述蛋白質酪胺酸磷酸化酶的調節劑。

WO 03/020217(康乃狄格大學)揭示一種吡唑3-甲醯胺，彼可充作處理神經病症的類大麻鹼受體調節劑。據描述(第15頁)：該化合物可被用於癌的化學治療，但不清楚該化合物是否像抗癌藥劑般作用或彼是否被投藥作其他的用途。

WO 01/58869(Bristol Myers Squibb)揭示特別可被用來處理各式各樣的疾病的類大麻鹼受體調節劑。其被正視的主要用途是處理呼吸疾病，儘管參考例是處理癌。

WO 01/02385(Aventis Crop Science)揭示充作殺黴菌劑的1-(喹啉-4-基)-1H-吡唑衍生物。1-未被取代的吡唑類被揭示彼充作合成的中間物。

WO 2004/039795(Fujisawa)揭示充作脫脂蛋白B分泌作用抑制劑的醯胺類，彼含有1-經取代的吡唑基團。把描述：該化合物可用於處理像高脂血症的症狀。

WO 2004/000318(Cellular Genomics)揭示充作激酶調節劑的各種被胺基取代的單環。所舉例說明的化合物中無一是吡唑類。

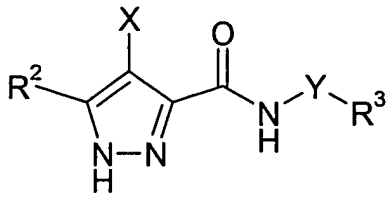
【發明內容】

(13)

本發明提供一種化合物，彼具有週期素依賴型激酶抑制活性或調節活性，彼被假想將可用於預防或治療由激酶仲介的疾病狀態或症狀。

所以，舉例來說，據假想：本發明之化合物可用於減輕或減少癌的發病率。

於是，本發明之一方面提供一種化合物，彼可用於製造預防或治療由週期素依賴型激酶所仲介的疾病狀態或症狀的藥劑，該化合物具有如式(0)之結構：



(0)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類；

其中

X是一種R^1-A-NR^4-基團或5或6員的碳環或雜環；

A是一個鍵、SO_2、C=O、NR^g(C=O)或O(C=O)，其中R^g是氫或C_{1-4}烴基(被羥基或C_{1-4}烷氧基任意取代)；

Y是一個鍵或長度1、2或3個碳原子的伸烷基；

R^1是氫；有3至12個環原子的碳環或雜環基團；或C_{1-8}烴基，(彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：鹵素(例如氟)、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基的碳原子中的1或2個可被選自O、S、NH、SO、SO_2之中的原子或基團任意替代；

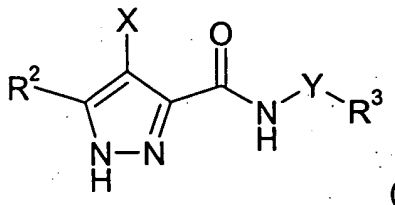
(14)

R^2是氫；鹵素；C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)；或被鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)任意取代；

R^3是選自氫及有3至12個環原子的碳環及雜環基團；

R^4是氫或C_{1-4}烴基(被鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)任意取代)。

在一個體現中，本發明提供一種化合物，彼可用於製造預防或治療由週期素依賴型激酶所仲介的疾病狀態或症狀的藥劑，該化合物具有如式(I^0)之結構：



(I^0)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；

其中

X是一種R^1-A-NR^4-基團或5或6員的碳環或雜環；

A是一個鍵、C=O、NR^g(C=O)或O(C=O)，其中R^g是氫或C_{1-4}烴基(被羥基或C_{1-4}烷氧基任意取代)；

Y是一個鍵或1、2或3個碳原子的伸烷基；

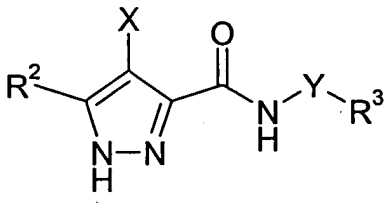
R^1是氫；碳環或雜環基團(有3至12個環原子)；或C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列基團的取代基任意取代：鹵素(例如氟)、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、及有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基的碳原子中的1或2個可被選自O、S、NH、SO、SO_2的原子或基團任意替代；

R^2是氫；鹵素；C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)；或C_{1-4}烴基(被下列基團任意取代：鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基))；

R^3選自：氫及有3至12個環原子的碳環及雜環基團；

R^4是氫或C_{1-4}烴基(被下列基團任意取代：鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基))。

本發明也提供一種化合物，彼可用於製造預防或治療由週期素依賴型激酶所仲介的疾病狀態或症狀的藥劑，該化合物具有如式(I)之結構：



(I)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；其中

X是一種基團R^1-A-NR^4-；

A是一個鍵、C=O、NR^g(C=O)或O(C=O)，其中R^g是氫或C_{1-4}烴基(被羥基或C_{1-4}烷氧基任意取代)；

Y是一個鍵或長度1、2或3個碳原子的伸烷基；

R^1是氫；有3至12個環原子的碳環或雜環基團；或C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：鹵素(例如氟)、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基的碳原子中的1或2個可被選自O、S、NH、SO、SO_2的原子或基

團任意替代；

R^2是氫；鹵素；C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)；或C_{1-4}烴基(被下列基團任意取代：鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基))；

R^3選自：氫及有3至12個環原子的碳環及雜環基團；

R^4是氫或C_{1-4}烴基(被下列基團任意取代：鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基))。

在下面的任意的但書中的任何一或多項(以任何的綜合形式)可應用於如式(0)、(I^0)、(I)之化合物及彼之副族：

(a-i)當A是一個鍵及Y-R^3是一種烷基、環烷基、被任意取代的苯基或被任意取代的苯烷基時，則R^1不代表一個被取代的或未被取代的二氫萘、二氫色滿、二氫硫代色滿、四氫喹啉或四氫苯並呋喃基團。

(a-ii)X及R^3各不代表一個含有馬來醯亞胺基團的基團，其中該馬來醯亞胺基團有氮原子連接在彼之3及4的位置上。

(a-iii)R^1不代表一個含有嘌呤核苷基團的基團。

(a-iv)X及R^3各不代表一個含有環丁烯-1，2-二酮基團的基團，其中該環丁烯-1，2-二酮基團有氮原子連接在彼之3及4的位置上。

(a-v)R^3不代表一個含有4-被單取代的或4，5-被雙取代的2-吡啶基或2-嘧啶基或5-被單取代的或5，6-被雙取代的1，2，4-三嗪-3-基或3-噠嗪基的基團。

(a-vi)X及R^3各不代表一個基團，該基團含有一個與被取代

的或未被取代的吡啶、二嗪或三嗪基團連接的被取代的或未被取代的吡唑-3-基胺基團。

(a-vii)當A是C=O及Y-R^3是一種烷基、環烷基、被任意取代的苯基或被任意取代的苯烷基時，則R^1不代表一個被取代的或未被取代的四氫萘、四氫喹啉、四氫色滿或四氫硫代色滿基團。

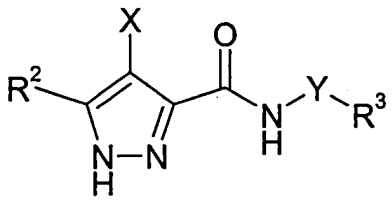
(a-viii)當R^3是H及A是一個鍵時，R^1不代表一個含有一個二-芳基、二-雜芳基或芳基雜芳基的基團。

(a-ix)R^3不代表一個含有1，2，8，8a-四氫-7-甲基-環丙[c]吡咯並[3，2，e]吲哚-4-(5h)-酮基團的基團。

(a-x)當Y是一個鍵時，R^3是氫，A是CO及R^1是一個被取代的苯基，在苯基上的各取代基不代表基團CH_2-P(O)R^xR^y，其中R^x及R^y各自選自烷氧基及苯基。

(a-xi)X不代表4-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基咪唑-2-基羰基胺基。

本發明之另一個方面提供一個(用於製造藥劑的)如式(I)之化合物的副族，以通式(Ia)代表：



(Ia)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；其中

X是基團R^1-A-NR^4-；

(18)

A是一個鍵、C=O、NR^g(C=O)或O(C=O)，其中R^g是氫或C_{1-4}烴基(被羥基或C_{1-4}烷氧基任意取代)；

Y是一個鍵或長度1、2或3個碳原子的伸烷基；

R^1是有3至12個環原子的碳環或雜環基團；或C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、及有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基的碳原子中的1或2個可被選自O、S、NH、SO、SO_2的原子或基團任意替代；

R^2是氫；鹵素；C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)；或C_{1-4}烴基(被下列基團任意取代：鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基))；

R^3選自：氫及有3至12個環原子的碳環及雜環基團；

R^4是氫或C_{1-4}烴基(被下列基團任意取代：鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基))。

在下面的任意的但書中的任何一或多項(以任何的綜合形式)可應用於如式(Ia)之化合物及彼之副族：上面的但書(a-i)至(a-xi)。

(b-i)R^3不代表一個被橋連的氮雜二環基團。

(b-ii)當A是一個鍵時，則R^3不代表一個含有一個未被取代的或被取代的苯基的基團，在苯基之鄰位有一種被取代的或未被取代的胺基甲醯或硫代胺基甲醯基團連接。

(b-iii)當A是一個鍵時，則R^3不代表一個含有異喹啉基或喹噁啉基的基團，其各有一個被取代的或未被取代的哌啶環或哌嗪環連接。

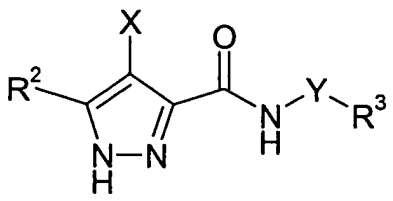
(b-iv)當A是一個鍵及R^1是一個烷基時，則R^3不代表一個含有噻三嗪基團的基團。

(b-v)當R^1或R^3含有一個有$S(-O)_2$環原子的雜環與碳環稠合的基團時，該碳環不代表一個被取代的或未被取代的苯環。

(b-vi)當A是一個鍵時，R^1不代表一個芳烷基、雜芳烷基或哌啶基烷基，其各有選自氰基、被取代的或未被取代的胺基、胺烷基、脒基、胍基及胺基甲醯基團的取代基連接。

(b-vii)當X是一個基團R^1-A=NR^4-，A是一個鍵及R^1是一個非芳香基團時，則R^3不代表一個6員的單環芳基或雜芳基(直接被5，6-被稠合的二環雜芳基連接)。

本發明又一方面提供一種如式(I)及(Ia)之新穎化合物的副族，該新穎化合物被化學式(Ib)代表：



(Ib)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；其中

X是一種基團R^1-A-NR^4-；

A是一個鍵、C=O、NR^g(C=O)或O(C=O)，其中R^g是氫或C_{1-4}烴基(被羥基或C_{1-4}烷氧基任意取代)；

Y是一個鍵或長度1、2或3個碳原子的伸烷基；

(20)

R^1是一種有3至12個環原子的碳環或雜環基團；或C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、及有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基碳原子中的1或2個可被選自O、S、NH、SO、SO_2的原子或基團任意替代；

R^2是氫；鹵素；C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)；或C_{1-4}烴基(被下列基團任意取代：鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基))；

R^3選自：有3至12個環原子的碳環及雜環基團；

R^4是氫或C_{1-4}烴基(被下列基團任意取代：鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基))。

在下面的任意的但書中的任何一或多項(以任何的綜合形式)可應用於如式(Ib)之化合物及彼之副族：

但書(a-i)至(a-vii)，(a-ix)及(a-xi)。

但書(b-i)至(b-vii)。

(c-i)當A是一個鍵時，R^1不代表一個被取代的芳烷基、雜芳烷基或哌啶烷基。

(c-ii)當X是一個胺基或烷胺基及Y是一個鍵時，R^3不代表一個被雙取代的噻唑基，其中取代基中的一個選自氰基及氟代烷基。

在但書(a-iii)中嘌呤核苷基團的引用文指的是被取代的及未被取代的嘌呤基團，其上連接單糖化物基團(例如戊糖或己糖)或單糖化物基團的衍生物，例如脫氧單糖化物基團或被取代的單糖化物基團。

在但書(b-i)中被橋接的氮雜二環基團的引用文指的是二環烷的被橋接的環系統，其中二環烷的碳原子中的一個業已被氮原子替代。在被橋接的環系統中，二個環共享二個以上的原子，見Advanced Organic Chemistry，by Jerry March，4th Edition，Wiley Interscience，pages 131-133，1992。

本發明也提供一種如式(Ia)或(Ib)之化合物，彼用於製造預防或治療由週期素依賴型激酶所仲介的疾病狀態或症狀的藥劑。

在化學式(I)，(Ia)及(Ib)中的但書(a-i)至(a-x)、(b-i)至(b-vii)、(c-i)及(c-ii)指的是在下面的先前技藝文件中的揭示。

(a-i)US 2003/0166932，US 6，127,382，US 6，093,838

(a-ii)WO 03/031440

(a-iii)WO 03/014137

(a-iv)WO 02/083624

(a-v)WO 02/064586

(a-vi)WO 02/22608，WO 02/22605，WO 02/22603&WO 02/22601

(a-vii)WO 97/48672，WO 97/19052

(a-viii)WO 00/06169

(a-ix)US 5,502,068

(a-x)JP 07188269

(b-i)WO 03/040147

(b-ii)WO 01/70671

(b-iii)WO 01/32626

(b-iv)WO 98/08845

(b-v)WO 00/59902

(b-vi)US 6,020,357，WO 99/32454&WO 98/28269

(b-vii)WO 2004/012736

(c-i)US 6,020,357，WO 97/32454&WO 98/28269

(c-ii)US 2004/0082629

在前面的任意的但書(a-i)至(a-xi)、(b-i)至(b-vii)、(c-i)至(c-ii)中的任何一或多項(以任何的綜合形式)也可應用於如式(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族。

本發明也提供：

・使用一種如式(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族於製造預防或治療由週期素依賴型激酶所仲介的疾病狀態或症狀的藥劑。

・一種供緩和或減少疾病或症狀的發生率用的方法，該疾病或症狀包含或起源於哺乳動物體內異常的細胞生長，該方法包含給哺乳動物投服有效抑制異常的細胞生長的份量的如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族。

・一種供緩和或減少由週期素依賴型激酶或糖原合成酶激酶-3所仲介的疾病狀態或症狀用的方法，該方法包含給有需要的患者投服如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族。

・一種供預防或治療由週期素依賴型激酶所仲介的疾病狀態或症狀用的方法，該方法包含給有需要的患者投服如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族。

・一種供處理疾病或症狀用的方法，該疾病或症狀包含或起源於哺乳動物體內異常的細胞生長，該方法包含給哺乳動物投服有效抑制異常的細胞生長的份量的如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族。

・一種供處理疾病或症狀用的方法，該疾病或疾狀包含或起源於哺乳動物體內異常的細胞生長，該方法包含給哺乳動物投服有效抑制週期素依賴型激酶(例如CDK2)的份量的如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族。

・一種抑制週期素依賴型激酶的方法，該方法包含使激酶的如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、

(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之抑制激酶化合物及其中所定義的副族接觸。

・一種調節細胞程序(例如細胞分裂作用)的方法，該方法藉由使用如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族來抑制週期素依賴型激酶的活性。

本發明之化合物也被認爲是糖原合成酶激酶-3(GSK3)的抑制劑，於是本發明也提供如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族的激酶抑制劑或調節劑的方法及用途(但其中的激酶是糖原合成酶激酶-3)。

本發明的又一方面提供：

・一種藥學組成物，彼包含一種如式(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族及一種藥學上可接受的載體。

・用於藥劑中的如式(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族。

・使用如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族於製造預防或治療在本說明書中所揭示的疾病狀態或症狀中的任何一種用的藥劑。

・一種供處理或預防在本說明書中所揭示的疾病狀態或症狀中的任何一種用的方法，該方法包含給有需要的患者投服治療上有效份量的如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族。

・一種供緩和或減少在本說明書中所揭示的疾病狀態或症狀的發生率用的方法，該方法包含給有需要的患者投服治療上有效份量的如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族。

・一種供診斷及處理由週期素依賴型激酶所仲介的疾病狀態或症狀用的方法，該方法包含：(i)篩選患者以確定是否患者正或可能正患有的疾病或症狀可以有抗週期素依賴型激酶活性的化合物處理；(ii)確定患者所患的疾病或症狀所顯示的徵兆，接著給患者投服如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族。

・使用一種如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族於製造藥劑，該藥劑可以處理或預防業已被篩選及確定患有可以有抗週期素依賴型激酶的活性的化合物處理的疾病或症狀或有患有該疾病或症狀的風險的患者體內的疾病或症狀。

在各種前述的本發明之使用、方法及其他的方面，以

及在下面被陳述的本發明之任何的方面及體現中，如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及其中所定義的副族的引用包括在其之範圍內的本發明之化合物的鹽類或溶劑化物類或互變異構物類或N-氧化物類。

泛用的參考例及定義

在下面的泛用的參考例及定義要應用於X、Y、R^g、R^1至R^4部份及彼之任可的副定義、副族或體現中的每一個，除非另有指示。

在本說明書中，如式(1)之化合物的參考例包括：化學式(0)、(I^0)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)及副族，以及如式(0)、(I^0)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之實例或體現，除非另有指示。

所以(舉例而言)，特別在治療用途、藥學調和物及製造化合物(指的是式(I)之化合物)的方法的參考例上，其也表示化學式(0)、(I^0)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)及副族，以及如式(0)、(I^0)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之實例或體現。

同樣地，在如式(I)之化合物的參考例、體現及實例

的場合中，其也可應用於化學式(0)、(I^0)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)及副族，以及如式(0)、(I^0)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之實例或體現，除非另有指示。

在本說明書中所使用的〝碳環基〞及〝雜環基〞的參考例要(除非另外指定)包括芳香環系統及非芳香環系統二者。所以〝碳環及雜環基團〞包括：芳香的、非芳香的、未被飽和的，被部份飽和的及被完全飽和的碳環及雜環系統。通常，這樣的基團可能是單環的或雙環的，可能含有(例如3至12個環原子，較常含有5至10個環原子。單環基團的實例是含有3、4、5、6、7及8個環原子(較常含有3至7個，較佳5或6個環原子)的單環基團。雙環基團的實例是含有8、9、10、11及12個環原子(較常含有9或10個環原子)的雙環基團。

碳環或雜環基團可以是芳基或雜芳基，彼有5至12個環原子，較常有5至10個環原子。〝芳基〞代表有芳香特徵的碳環基團，〝雜芳基〞代表有芳香特徵的雜環基團。〝芳基〞及〝雜芳基〞包含多環的(例如雙環的)環系統，其中一或多個環是非芳香的，條件是至少一個環是芳香的。在這樣的多環系統中，基團被芳香環或被非芳香環連接。芳基或雜芳基可以是單環的或雙環的基團，可以是未被取代的或被一或多個取代基(例如一或多個R^{10})取代。

〝非芳香基團〞包含不飽和的環系統(無芳香特徵)，

(28)

部份飽和的及完全飽和的碳環及雜環系統。〝不飽和的環〞及〝部份飽和的環〞代表環結構含有共用一個以上的共價鍵的原子，即環含有至少一個多重鍵，例如C=C，C≡C或N=C鍵。〝完全飽和的環〞代表環原子之間沒有多重鍵。飽和的碳環基團包括下面所定義的環烷基。部份飽和的碳環基團包括下面所定義的環烯基，例如環戊烯基、環庚烯基及環辛烯基。環烯基的一個更進一步的實例是環己烯基。

雜芳基的實例是單環基團及雙環基團，彼含有5至12個環原子(較常含有5至10個環原子)。雜芳基可以是5員或6員的單環或雙環(由稠合的5員環及6員環或二個稠合的6員環或例如二個稠合的5員環)。各環可含有至多約4個雜原子(一般選自氮、硫及氧)。一般雜芳基環會含有至多4個雜原子，較典型含有至多3個雜原子，較常含有至多2個雜原子。例如一個雜原子。在一個體現中，雜芳基環含有至少一個氮原子環原子。在雜芳基環中的氮原子可以是鹼性的(在咪唑或吡啶中)，或非鹼性的(在吲哚或吡咯氮中)。通常在雜芳基中存在的鹼性的氮原子的數目(包括環的任何胺基取代基)會小於5。

5員的雜芳基的實例包括(但不限於)：吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、呋咱、噁唑、噁二唑、噁三唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、吡唑、三唑及四唑基團。

6員的雜芳基的實例包括(但不限於)：吡啶、吡嗪、嘧嗪、嘧啶及三嗪。

(29)

一種雙環的雜芳基可以是(例如)一個選自下列的基團：

a)苯環，彼與5員或6員的環(含有1、2或3個環雜原子)稠合；

b)吡啶環，彼與5員或6員的環(含有1、2或3個環雜原子)稠合；

c)嘧啶環，彼與5員或6員的環(含有1或2個環雜原子)稠合；

d)吡咯環，彼與5員或6員的環(含有1、2或3個環雜原子)稠合；

e)吡唑環，彼與5員或6員的環(含有1或2個環雜原子)稠合；

f)咪唑環，彼與5員或6員的環(含有1或2個環雜原子)稠合；

g)噁唑環，彼與5員或6員的環(含有1或2個環雜原子)稠合；

h)異噁唑環，彼與5員或6員的環(含有1或2個環雜原子)稠合；

i)噻唑環，彼與5員或6員的環(含有1或2個環雜原子)稠合；

j)異噻唑環，彼與5員或6員的環(含有1或2個環雜原子)稠合；

k)噻吩環，彼與5員或6員的環(含有1、2或3個環雜原子)稠合；

(30)

l)呋喃環，彼與5員或6員的環(含有1、2或3個環雜原子)稠合；

m)噁唑環，彼與5員或6員的環(含有1或2個環雜原子)稠合；

n)異噁唑環，彼與5員或6員的環(含有1或2個環雜原子)稠合；

o)環己基環，彼與5員或6員的環(含有1、2或3個環雜原子)稠合；

p)環戊基環，彼與5員或6員的環(含有1、2或3個環雜原子)稠合；

雙環的雜芳基(含有一個5員環，彼與另一個5員環稠合)的特例包括(但不限於)：咪唑並噻唑(例如咪唑並[2，1-b]噻唑)及咪唑並咪唑(例如咪唑並[1，2-a]咪唑)。

雙環的雜芳基(含有一個6員環，彼與另一個5員環稠合)的特例包括(但不限於)：苯並呋喃、苯並噻吩、苯並咪唑、苯並噁唑、異苯並噁唑、苯並異噁唑、苯並噻唑、苯並異噻唑、異苯並呋喃、吲哚、異吲哚、吲哚嗪、吲哚滿、異吲哚滿、嘌呤(例如腺嘌呤、鳥嘌呤)、吲唑、吡唑並嘧啶(例如吡唑並[1，5-a]嘧啶)、三唑並嘧啶(例如[1，2，4]三唑並[1，5-a]嘧啶)、苯並二噁茂及吡唑並吡啶(例如吡唑並[1，5-a]吡啶)基團。

雙環的雜芳基(含有二個稠合的6員環)的特例包括(但不限於)：喹啉、異喹啉、色滿、硫代色滿、色烯、異色烯、色滿、異色滿、苯並二噁烷、喹嗪、苯並噁嗪、苯並

二噻、吡啶並吡啶、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、酞嗪、萘啶及蝶啶基團。

雜芳基的一個亞群包含：吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、吡嗪基、噠嗪基、嘧啶基、三嗪基、三唑基、四唑基、喹啉基、異喹啉基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、色滿基、硫代色滿基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、異苯並呋喃基、吲哚基、異吲哚基、吲哚嗪基、吲哚滿基、異吲哚滿基、嘌呤基(例如腺嘌呤、鳥嘌呤)、吲唑基、苯並二噁茂基、色烯基、異色烯基、異色滿基、苯並二噁烷基、喹嗪基、苯並噁嗪基、苯並二嗪基、吡啶並吡啶基、喹噁啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基及蝶啶基。

多環的芳基及雜芳基(含有一個芳香環及一個非芳香環)的實例包括：四氫萘、四氫異喹啉、四氫喹啉、二氫苯並噻喃、二氫苯並呋喃、2，3-二氫-苯並[1，4]-二氧雜環己烯基、苯並[1，3]-二噁茂、4，5，6，7-四氫苯並呋喃、吲哚滿及茚滿基團。

碳環的芳基的實例包括：苯基、萘基、茚基、四氫萘基。

非芳香雜環基團的實例包括：未被取代的或被取代的(被一或多個基團R^{10})雜環基(有3至12個環原子、一般4至12個環原子、較常有5至10個環原子)。非芳香雜環基團可

以是單環的或雙環的(例如)，一般有1至5個雜原子環原子(較常有1，2，3或4個雜原子環原子)，雜原子環原子一般選自氮、氧及硫。

當硫存在時，在鄰近的原子及基團的特性允許之下，硫可以-S-，-S(O)-或-$S(O)_2$-存在。

雜環基團可以含有(例如)：環狀的醚基團(例如在四氫呋喃及二噁烷中的)、環狀的硫醚基團(例如在四氫噻吩及二噻烷中的)、環狀的胺基團(例如在吡咯烷中的)、環狀的醯胺基團(例如在吡咯烷酮中的)、環狀的硫醯胺、環狀的硫酯、環狀的酯基團(例如在丁內酯中的)、環狀的碸(例如在硫烷及硫烯中的)、環狀的亞碸、環狀的磺胺及彼之綜合(例如嗎啉及硫代嗎啉及彼之S-氧化物及S，S-二氧化物)。雜環基團的進一步實例是含有環狀的脲基團的基團(例如在咪唑烷-2-酮中的)。

在雜環基團的一個亞組中，雜環基團含有環狀的醚基團(例如在四氫呋喃及二噁烷中的)、環狀的硫醚基團(例如在四氫噻吩及二噻烷中的)、環狀的胺基團(例如在吡咯烷中的)、環狀的碸(例如在硫烷及硫烯中的)、環狀的亞碸、環狀的磺胺及彼之綜合(例如硫代嗎啉)。

單環的非芳香雜環基團的實例包括：5、6及7員的單環的雜環基。彼之特別包括：嗎啉、哌啶(例如1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基及4-哌啶基、)、吡咯烷(例如1-吡咯烷基、2-吡咯烷基及3-吡咯烷基)、吡咯烷酮、吡喃(2H-吡喃或4H-吡喃)、二氫噻吩、二氫吡喃、二氫呋喃、二氫

噻唑、四氫呋喃、四氫噻吩、二噁烷、四氫吡喃(例如4-四氫吡喃基)、咪唑啉、咪唑啉酮、噁唑啉、噻唑啉、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪及N-烷基哌嗪(如N-甲基哌嗪)。另外的實例包括硫代嗎啉及彼之S-氧化物及S，S-二氧化物(尤其硫代嗎啉)。又另外的實例包括：吖丁啶、哌啶酮、哌脒、N-烷基哌啶(如N-甲基哌啶)。

非芳香的雜環基團的一個合宜的亞組的組成如下：飽和的基團(如吖丁啶、吡咯烷、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉、硫代嗎啉S，S-二氧化物、哌嗪、N-烷基哌嗪、及N-烷基哌啶。

非芳香的雜環基團的另一個亞組的組成如下：吡咯烷、哌啶嗎啉、硫代嗎啉、硫代嗎啉S，S-二氧化物、哌嗪及N-烷基哌嗪(如N-甲基哌嗪)。

雜環基團的一個特別的亞組的組成如下：吡咯烷、哌啶、嗎啉及N-烷基哌嗪(例如N-甲基哌嗪)及任意的硫代嗎啉。

非芳香的雜環基團的實例包括：環烷基(如環己基及環戊基)、環烯基(如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基)，以及環己二烯基、環辛四烯基、四氫萘基及萘烷基。

合宜的非芳香的碳環基團是單環的環，最佳飽和的單環的環。

典型的實例是3、4、5及6員的飽和的碳環，例如被任意取代的環戊基及環己基環。

(34)

非芳香的碳環基團的一個亞組包括：未被取代的或被取代的(被一或多個基團R^{10})單環基團及特別的飽和的單環基團，例如環烷基。這類環烷基的實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；較典型包括：環丙基、環丁基、環戊基及環己基，尤其環己基。

非芳香的環狀基團的另一實例包括：被橋接的環系統，如二環的烷及氮雜二環的烷，即使該被橋接的環系統一般較不合宜。〝被橋接的環系統〞代表環系統中的二個環共享二個以上的原子，見(例如)Advanced Organic Chemicstry，by Jerry March，4thEdition，Wiley Interscience，pages 131-133，1992。被橋接的環系統的實例包括：二環[2.2.1]庚烷、氮雜二環[2.2.1]庚烷、二環[2.2.2]辛烷、氮雜二環[2.2.2]辛烷、二環[3.2.1]辛烷及氮雜二環[32.2.1]辛烷。被橋接的環系統的一個特例是1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基。

在碳環及雜環基團的參考例中，碳環或雜環可以(除非另外指定)是未被取代的或被選自下列的取代基取代：一或多個選自下列的取代基R^{10}：鹵素、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3至12個環原子的碳環及雜環基團；基團R^a-R^b，其中R^a是一個鍵、O、CO、$X^1C(X^2)$、$C(X^2)X^1$、$X^1C(X^2)X^1$、S、SO、SO_2、NR^c、SO_2NR^c或NR^cSO_2；R^b選自：氫、有3至12個環原子的碳環及雜環基團，C_{1-8}烴基被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、酮基、鹵素、氰基、硝基、羧基

、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3至12個環原子的碳環及雜環基團，其中C_{1-8}烴基的一或多個碳原子可被下列基任意替代：O、S、SO、SO_2、NR^c、$X^1C(X^2)$、$C(X^2)X^1$或$X^1C(X^2)X^1$；

R^c選自：氫及C_{1-4}烴基；

X^1是O、S或NR^c，X^2是=O、=S或=NR^c。

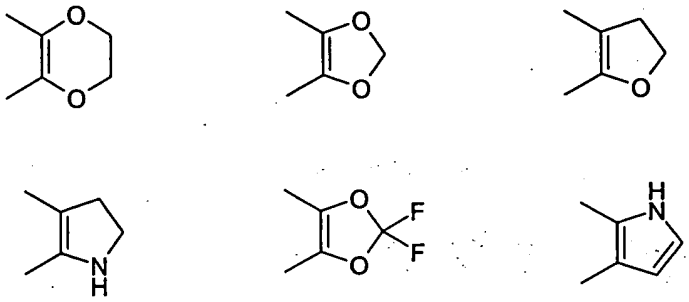
在取代基R^{10}包含或包括一個碳環基或雜環基的場合中，該碳環基或雜環基可以是未被取代的或本身可以被一或多個另外的取代基R^{10}取代。在如式(I)之化合物的一個亞群中，該另外的取代基R^{10}可包括碳環基或雜環基，一般彼本身不被進一步取代。在如式(I)之化合物的另一個亞群中，該另外的取代基不包括碳環基或雜環基，但另外選自上面的在R^{10}的定義中所列出的基團。

取代基R^{10}可被選擇，使得彼含有至多20個非氫的原子，例如至多15個非氫的原子，例如至多12、或11、或10、或9、或8、或7、或6、或5個非氫的原子。

在碳環及雜環基團在相鄰的環原子上有一對取代基的場合中，該二個取代基，可被連接形成一個環狀基團。所以，二個相鄰的基團R^{10}連同其所連接的碳原子或雜原子可形成一個5員的雜芳基環或一個5或6員的非芳香碳環或雜環，其中該雜芳基或雜環基含有至多3個選自N、O及S的雜原子環原子。舉例來說，在環的相鄰的碳原子上的相鄰的一對取代基可經由一或多個雜原子或被任意取代的烯基連接形成一個稠合的氧雜、二氧雜、氮雜、二氮雜或氧

雜一氮雜的環烷基。

被這樣連接的取代基的實例包括：



鹵素取代基的實例包括：氟、氯、溴及碘。氟及氯尤其合宜。

在上文及下文所使用的如式(I)之化合物的定義中，〝烴基〞是泛用的名稱，彼包含脂族的、脂環族的及芳香族的基團，彼有全碳的主幹及由碳原子及氫原子組成，除非另外敘述。

在某些場合中，組成碳主幹的碳原子中的一或多個可被特定的原子或原子的基團替代。

烴基的實例包括：烷基、環烷基、環烯基、碳環的芳基、烯基、炔基、環烷基烷基、環烯基烷基、碳環的芳烷基、芳烯基及芳炔基。這類基團可以是未被取代的或被一或多個如本說明書中所定義的取代基取代。下文所表現的實例及參考例適用於在如式(I)之化合物的取代基的各種的定義中所提及的各個烴基取代基或含有烴基的取代基，除非另外指示。

合宜的非芳香的烴基是飽和的基團，如烷基及環烷基。

一般，舉例說明，烴基可以有至多8個碳原子，除非另有需要。在有1至8個碳原子的烴基的亞群中，特例是C_{1-6}烴基，如C_{1-4}烴基(例如C_{1-3}烴基或C_{1-2}烴基)，專一的實例(彼是任何的個別的值或值的綜合)選自：C_1，C_2，C_3，C_4，C_5，C_6，C_7及C_8烴基。

〝烷基〞涵蓋直鏈及分枝的鏈的烷基。烷基的實例包括：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基及彼之異構物。在有1至8個碳原子的烷基的亞群中，特例是C_{1-6}烷基，如C_{1-4}烷基(例如C_{1-3}烷基或C_{1-2}烷基)。

環烷基的實例選自：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在環烷基的亞群中，環烷基有3至8個碳原子，特別是C_{3-6}環烷基。

烯基的實例包括(但不限於)：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、丁烯基、丁1，4-二烯基、戊烯基及己烯基。在烯基的亞群中，烯基有2至8個碳原子，特例是C_{2-6}烯基，如C_{2-4}烯基。

環烯基的實例包括(但不限於)：環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環戊二烯基及環己烯基。在環烯基的亞組中，環烯基有3至8個碳原子，特例是C_{3-6}環烯基。

炔基的實例包括(但不限於)：乙炔基及2-丙炔基。在有2至8個碳原子的炔基的亞組中，特例是C_{2-6}炔基，如C_{2-4}炔基。

(38)

碳環的芳基的實例包括被取代的及未被取代的苯基。

環烷基烷基、環烯基烷基、碳環的芳烷基、芳烯基及芳炔基的實例包括：苯乙基、苄基、苯乙烯基、苯乙炔基、環己基甲基、環戊基甲基、環丁基甲基、環丙基甲基及環戊烯基甲基。

在說明時及在描述的場合中，烴基可被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、酮基、烷氧基、羧基、鹵素、氰基、硝基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、單環或二環的碳環及雜環基團(有3至12個，一般有3至10個，較常有5至10個環原子)。合宜的取代基包括鹵素，如氟。所以，舉例說明，被取代的烴基可以是被部份氟化的或被全氟化的基團，如二氟代甲基或三氟代甲基。在一個體現中，合宜的取代基包括單環的碳環或雜環基團，彼有3-7個環原子，較常有3、4、5或6個環原子。

在說明的場合中，烴基的一或多個碳原子可被下列任意替代：O、S、SO、SO_2、NR^c、$X^1C(X^2)$、$C(X^2)X^1$或$X^1C(X^2)X^1$(或彼之亞組)，其中X^1及X^2如前文所定義的，件是烴基的至少一個碳原子保留。舉例來說，烴基的1、2、3或4個碳原子可被所列出的原子或基團中的一個替代，該替代的原子或基團可以是相同的或不同的。一般而言，被替代的直鏈的或主幹的碳原子數目要符合在取代碳原子的基團中的直鏈的或主幹的原子的數目。基團(其中烴基的一或多個碳原子已被上文所定義的替代原子或替代基替代)的實例包括：醚類及硫醚類(C被氧或硫替代)、醯胺類

、酯類、硫醯胺類及硫酯類(C-C被$X^1C(X^2)$或$C(X^2)X^1$替代)、碸類及亞碸類(C被SO或SO_2替代)、胺類(C被NR^c替代)。另外的實例包括：脲類、碳酸酯類及胺基甲酸酯類(C-C-C被$X^1C(X^2)X^1$替代)。

在胺基有2個烴基取代基的場合中，烴基可連同所連接的氮原子，及任意與另一個雜原子(如氮、硫或氧)連接形成4至7個環原子，較常爲5至6個環原子的環結構。

〝氮雜-環烷基〞代表一種環烷基，其中碳環原子中的一個被氮原子替代。所以氮雜-環烷基的實例包括哌啶及吡咯烷。〝氮雜-環烷基〞代表一種環烷基，其中碳環原子中的一個被氧原子替代。氧雜-環烷基的實例包括四氫呋喃及四氫吡喃。在一個類似的方式中，〝二氮雜-環烷基〞、〝二氧雜-環烷基〞及〝氮雜-氧雜-環烷基〞個別代表環烷基，其中二個碳環原子被下列替代：二個氮原子、二個氧原子、或一個氮原子及一個氧原子。

〝R^a-R^b〞(關於在碳環或雜環基團上存在的取代基或關於在如式(I)之化合物上的其他位置上存在的其他的取代基)包括其他的化合物，其中R^a選自：一個鍵、O，CO，OC(O)，SC(O)，$NR^cC(O)$，OC(S)，SC(S)，$NR^cC(S)$，$OC(NR^c)$，$SC(NR^c)$，$NR^cC(NR^c)$，C(O)O，C(O)S，$C(O)NR^c$，C(S)O，C(S)S，$C(S)NR^c$，$C(NR^c)O$，$C(NR^c)S$，$C(NR^c)NR^c$，OC(O)O，SC(O)O，$NR^cC(O)O$，OC(S)O，SC(S)O，$NR^cC(S)O$，$OC(NR^c)O$，$SC(NR^c)O$，$NR^cC(NR^c)O$

，OC(O)S，SC(O)S，$NR^cC(O)S$，OC(S)S，SC(S)S，$NR^cC(S)S$，$OC(NR^c)S$，$SC(NR^c)S$，$NR^cC(NR^c)S$，$OC(O)NR^c$，$SC(O)NR^c$，$NR^cC(O)NR^c$，$OC(S)NR^c$，$SC(S)NR^c$，$NR^cC(S)NR^c$，$OC(NR^c)NR^c$，$SC(NR^c)NR^c$，$NR^cC(NR^c)NR^c$，S，SO，SP_2，NR^c，SO_2NR^c及NR^cSO_2，其中R^c如同前面所定義的。

基團R^b可以是氫或可以是選自下列的基團：有3至12個環原子(一般3至10個環原子，較常5至10個環原子)的碳環及雜環基團，及C_{1-8}烴基(如上文所定義的被任意取代)。烴基碳環及雜環基團的實例在上文中被陳述。

當R^a是O，R^b是C_{1-8}烴基時，R^a及R^b一起形成一個烴氧基。合宜的烴氧基包括：飽和的烴氧基(如烷氧基(例如1-6烷氧基，較常爲C_{1-4}烷氧基，如乙氧基及甲氧基，尤其甲氧基)、環烷氧基(例如C_{3-6}環烷氧基，如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基及環己氧基)及環烷基烷氧基(例如C_{3-6}環烷基-C_{1-2}烷氧基，如環丙基甲氧基)。

烴氧基可以如本說明書所定義的被各種取代基取代。舉例來說，烷氧基可以被下列取代：鹵素(例如在二氟甲氧基及三氟甲氧基中的)，羥基(例如在羥基乙氧基中的)、C_{1-2}烷氧基(例如在甲氧基及乙氧基中的)，羥基-C_{1-2}烷基(例如在羥基乙氧基乙氧基中的)或環狀的基團(例如環烷基或非芳香雜環基團中的)。烷氧基的實例(帶有一個非芳香雜環基團的取代基)的基團。其中雜環基團是飽和的環狀的胺，如嗎啉、哌啶、吡咯烷、哌嗪、C_{1-4}-烷基-哌

嗪、C_{3-7}-環烷基-哌嗪、四氫吡喃或四氫呋喃，烷氧基是C_{1-4}烷氧基，較典型是C_{1-3}烷氧基，如甲氧基、乙氧基或正丙氧基。

烷氧基被下列取代：單環的基團，如吡咯烷、哌啶、嗎啉及哌嗪及彼之N-被取代的衍生物，如N-苄基、N-C_{1-4}醯基及N-C_{1-4}烷氧羰基。特例包括：吡咯烷並乙氧基、哌啶並乙氧基及哌嗪並乙氧基。

當R^a是一個鍵及R^b是一個C_{1-8}烴基時，烴基R^a-R^b的實例如同前文中所定義的。烴基可以是飽和的基團，如環烷基及烷基，彼之特例包括：甲基、乙基及環丙基。烴基(例如烷基)可以被本說明書中所定義的各種原子及基團取代。被取代的烷基的實例包括：被下列取代的烷基：一或多個鹵素原子(如氟及氯，特別包括溴代乙基、氯代乙基及三氟甲基)、或羥基(例如羥甲基及羥乙基)、C_{1-8}醯氧基(例如醋酸甲基及苄氧甲基)、胺基及一及二烷基胺基(例如胺乙基、甲胺基、乙基、二甲胺基甲基、二甲胺基乙基及第三丁胺基甲基)、烷氧基(例如C_{1-2}烷氧基、如甲氧基一如在甲氧乙基中的)，及環狀的基團，如環烷基、芳基、雜芳基及非芳香雜環基(如前文中所定義的)。

被環狀的基團取代的烷基的特例是烷基，其中環狀的基團是飽和的環狀的胺，如嗎啉、哌啶、吡咯烷、哌嗪、C_{1-4}-烷基-哌嗪、C_{3-7}-環烷基-哌嗪、四氫吡喃或四氫呋喃，該烷基是一種C_{1-4}烷基、較典型是C_{1-3}烷基，如甲基、乙基或正丙基。被環狀的基團取代的烷基的特例包括：吡

啶烷並甲基、吡啶烷並丙基、嗎啉代甲基、嗎啉代乙基、嗎啉代丙基、哌啶甲基、哌嗪並甲基及彼之N-被取代的型式(如本說明書中所定義的)。

被芳基及雜芳基取代的烷基的特例包括苄基及吡啶甲基。當R^a是SO_2NR^c，R^b可以是(例如)氫或被任意取代的C_{1-8}烴基或碳環或雜環基團。R^a-R^b的實例(其中R^a是SO_2NR^c)包括：胺磺醯、C_{1-4}烷基胺磺醯及二-C_{1-4}烷基胺磺醯，由環狀的胺基形成的磺胺類，如哌啶、嗎啉、吡咯烷或任意的N-被取代的哌嗪，如N-甲基-哌嗪。

基團R^a-R^b的實例(其中R^a是SO_2)包括：烷基磺醯、雜芳基磺醯及芳基磺醯基團，尤其單環的芳基及雜芳基磺醯基團。特例括：甲磺醯、苯硫醯及甲苯磺醯。

當R^a是NR^c時，R^b可以是(例如)：氫或被任意取代的C_{1-8}烴基，或碳環或雜環的基團。R^a-R^b(其中R^a是NR^c)的實例包括：胺基、C_{1-4}烷胺基(例如甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、第三丁胺基)、二-C_{1-4}烷胺基(例如二甲胺基及二乙胺基)及環烷胺基(例如環丙胺基、環戊胺基及環己胺基)。

X、Y、A、R^g、R^1至R^4及R^{10}的專一體現及參考例

X

在式(I)中，X是基團R^1-A-NR^4-或5或6員的碳環或雜環。

在一個體現中，X是基團R^1-A-NR^4-。

(43)

在另一個體現中，X是一個5或6員的碳環或雜環。

A

在式(I)中，A是一個鍵，C=O、$NR^g(C=O)$或$O(C=O)$。以下將被重視：連接吡唑環的4位置的基團R^1-A-NR^4可以成下列形式：胺R^1-NR^4醯胺R^1-$C(=O)NR^4$，脲R^1-$NR^g(C=O)NR^4$或胺基甲酸根絡R^1-$OC(O)NR^4$。

在本發明之化合物的一個合宜的基團中，A是C=O，基團R^1-A-NR^4成醯胺R^1-$C(=O)NR^4$形式。在本發明之化合物的另一個基團中，A是一個鍵，基團R^1-A-NR^4成胺R^1-NR^4形式。

R^4

R^4是氫或C_{1-4}烴基，彼被下列任意取代：鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)。

在烴基上的任意的取代基的數目典型上會依照取代基的特性而不同。舉例來說，在取代基是鹵素的場合中，或許有1至3個鹵素原子存在(較佳2或3個)。在取代基是羥基或烷氧基的場合中，典型上只有一個取代基存在。

R^4宜爲氫或C_{1-3}烷基，較佳氫或甲基，最佳氫。

R^g

R^g是氫或C_{1-4}烴基，彼被下列任意取代：羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)。

(44)

當R^g是被羥基或C_{1-4}烷氧基取代的C_{1-4}烴基的場合中，典型上只有一個取代基存在。

R^g宜爲氫或C_{1-3}烷基，較佳氫或甲基，最佳R^g是氫。

R^2

R^2是氫、鹵素、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}烴基(被鹵素、羥基或C_{1-4}烷氧基任意取代)。

當R^2是鹵素時，R^2宜選自氯及氟，較佳氟。

當R^2是C_{1-4}烷氧基時，R^2可以是(例如)C_{1-3}烷氧基，較佳C_{1-2}烷氧基，最佳甲氧基。

當R^2是一個被任意取代的C_{1-4}烴基時，烴基宜爲C_{1-3}烴基，較佳C_{1-2}烴基，例如被任意取代的甲基。供被任意取代的烴基用的任意的取代基宜選自：氟、羥基及甲氧基。

在烴基上的任意的取代基的數目典型會根據取代基的特性而不同。舉例來說，在取代基是鹵素的場合中，或許有1至3個鹵素原子存在(較佳2或3個)。在取代基是羥基或甲氧基的場合中，典型上只有一個取代基存在。

構築R^2的烴基宜爲飽和的烴基。飽和的烴基的實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基及環丙基。

在另一個體現中，R^2是氫、鹵素、C_{1-4}烷氧基、或C_{1-4}烴基，彼被下列任意取代：鹵素、羥基或C_{1-4}烷氧基。

在另一個體現中，R^2是氫、氟、氯、甲氧基、或C_{1-3}烴基，彼被氟、羥基或甲氧基任意取代。

(45)

在一個合宜的體現中，R^2是氫或甲基，最佳氫。

R^1

R^1是氫，有3至12個環原子的碳環或雜環基團，或C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：鹵素(例如氟)、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基的碳原子中的1或2個可被選自下列的原子或基團任意替代：O、S、NH、SO、SO_2。碳環或雜環基團及羥基的實例及參考例如同在上文的泛用的參考例及定義章節及下文中所陳述的。

在一個體現中，R^1是芳基或雜芳基。

當R^1是一個雜芳基時，特別的雜芳基包括單環的雜芳基(含有至多3個選自O、S及N的雜原子環原子)，及二環的雜芳基(含有至多2個選自O、S及N的雜原子環原子，其中二個環皆是芳香環)。

雜芳基的實例包括：呋喃基(例如2-呋喃基或3-呋喃基)、吲哚基(例如3-吲哚基、6-吲哚基)、2，3-二氫-苯並[1，4]-二氧雜環己烯基基(例如2，3-二氫-苯並[1，4]-二氧雜環己烯基-5-基)、吡唑基(例如吡唑-5-基)、吡唑並[1，5-a]吡啶基(例如吡唑並[1，5-a]吡啶-3-基)，噁唑基、例如異噁唑基(例如異噁唑-4-基)、吡啶基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、)、喹啉基(例如2-喹啉基)、吡咯基(例如3-吡咯基)、咪唑基及噻吩基(例如2-噻吩基、3-噻

吩基)。

雜芳基R^1的一個亞群是由下列組成：呋喃基(例如2-呋喃基或3-呋喃基)、吲哚基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、喹啉基、吡咯基、咪唑基及噻吩基。

雜芳基R^1是一個合宜的亞組包括：2-呋喃基、3-呋喃基、吡咯基、咪唑基及噻吩基。

合宜的芳基R^1是苯基。

基團R^1可以是一個不飽和的或飽和的碳環或雜環基團，其中一或多個取代基可以選自前文中所定義的基團R^{10}。在一個體現中，在R^1上的取代基可選自由下列組成的基團R^{10a}：鹵素、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羥基、基團R^a-R^b，其中R^a是一個鍵、O、CO、$X^3C(X^4)$、$C(X^4)X^3$、$X^3C(X^4)X^3$、S、SO或SO_2，R^b選自：氫及C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、酮基、鹵素、氰基、硝基、羧基、有3至6個環原子的單環的非芳香碳環或雜環基團；其中C_{1-8}烴基的一或多個碳原子可任意被下列替代：O、S、SO、SO_2、$X^3C(X^4)$、$C(X^4)X^3$或$X^3C(X^4)X^3$；X^3是O或S；X^4是=O、=S。

在碳環及雜環基團在相鄰的環原子上有一對取代基的場合中，該二個取代基可連接形成一個環狀的基團。所以，二個相鄰的基團R^{10}連同所連接的碳原子或雜原子可形成一個5員的雜芳基環或一個5或6員的非芳香碳環或雜環，其中該雜芳基及雜環基團含有至多3個選自N、O及S的雜原子環原子。特別地，2個相鄰的基團R^{10}連同所連接的

碳原子或雜原子可形成一個6員的非芳香雜環，彼含有至多3個(尤其2個)選自N、O及S的雜原子環原子。較特別地，二個相鄰的基團R^{10}可形成一個6員的非芳香雜環，彼含有2個選自N或O的雜原子環原子，如二噁烷，例如[1，4-二噁烷]。在一個體現中，R^1是一個碳環基團(例如苯基)，彼在相鄰的環原子上有一對取代基相連接形成2，3-二氫-苯並[1，4]-二氧雜環己烯基。

較特別地，在R^1上的取代基可選自：鹵素、羥基、三氟甲基、基團R^a-R^b，其中R^a是一個鍵或O，R^b選自：氫及C_{1-4}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、鹵素(較佳氟)、5或6員的飽和的碳環及雜環基團(例如含有至多2個選自O、S及N的雜原子的基團，如未被取代的哌啶、吡咯烷並、嗎啉代、哌嗪並及N-甲基哌嗪並)。

基團R^1可被一個以上的取代基取代。所以，(例如)可以有1或2或3或4個取代基。在一個體現中，其中R^1是一種6員的環(例如碳環，如苯環)，在環的2、3、4或6位置上有、2或3個取代基。舉例來說，苯基R^1可以是2-被單取代的、3-被單取代的、2，6-被雙取代的、2，3-被雙取代的、2，4-被雙取代的、2，5-被雙取代的、2，3，6-被三取伐的或2，4，6-被三取代的。較特別地，苯基R^1可在2位置被單取代或在2及6位置被雙取代，取代基選自：氟、氯及R^a-R^b，其中R^a是O，R^b是C_{1-4}烷基(例如甲基或乙基)。在一個體現中，氟是一個合宜的取代基。在另一個體現中

，合宜的取代基(選自：氟、氯及甲氧基。

非芳香取代基R^1的特例包括未被取代的或被取代的(被一或多個基團R^{10})單環的環烷基。該環烷基的實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；較常是環丙基、環丁基、環戊基及環己基，尤其環己基。

非芳香基團R^1的另例包括未被取代的或被取代的(被一或多個基團R^{10})雜環基團，彼有3至12個環原子，典型4至12個環原子，較常有5至10個環原子)。該基團可以是單環或二環的(例如)典型上有1至5個雜原子環原子(較常有1、2、3或4個雜原子環原子)，而雜原子選自氮、氧及硫。

當硫存在時，在相鄰的原子及基團的特性允許的場合中，硫可以-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$的形式存在。

雜環基團可以含有(例如)：環狀的醚基團(例如在四氫呋喃及二噁烷中的)、環狀的硫醚基團(例如在四氫噻吩及二噻烷)、環狀的胺基團(例如在吡咯烷中的)、環狀的醯胺類(例如在吡咯烷酮中的)、環狀的酯類(例如在丁內酯中的)、環狀的硫醯胺及硫酯、環狀的碸(例如在磺烷及磺烯中的)、環狀的亞碸、環狀的磺胺及彼之綜合(例如嗎啉及硫代嗎啉及彼之S-氧化物及S，S-二氧化物)。

在雜環基團R^1的一個亞組中，雜環基團含有環狀的醚基團(例如在四氫呋喃及二噁烷中的)、環狀的硫醚基團(例如在四氫噻吩及二噻烷中的)、環狀的胺基團(例如在吡咯烷中的)、環狀的碸(例如在磺烷及磺烯中的)、環狀的亞碸、環狀的磺胺及彼之綜合(例如硫代嗎啉)。

(49)

單環的非芳香雜環基團R^1的實例包括：5、6及7員的單環的雜環基團，如嗎啉、哌啶(例如1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基及4-哌啶基、)、吡咯烷(例如1-吡咯烷基、2-吡咯烷基及3-吡咯烷基)、吡咯烷酮、吡喃(2H-吡喃或4H-吡喃)、二氫噻吩、二氫吡喃、二氫呋喃、二氫噻唑、四氫呋喃、四氫噻吩、二噁烷、四氫吡喃(例如4-四氫吡喃基)、咪唑啉、咪唑啉酮、噁唑啉、噻唑啉、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪及N-烷基哌嗪(如N-甲基哌嗪)。另外的實例包括硫代嗎啉及彼之S-氧化物及S，S-二氧化物(尤其硫代嗎啉)。又一個實例包括N-烷基哌啶，如N-甲基哌啶。

非芳香雜環基團R^1的一個亞群包括：未被取代的或被取代的(被一或多個基團R^{10})5、6及7員的單環的雜環基團，如嗎啉、哌啶(例如1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、)、吡咯烷(例如1-吡咯烷基、2-吡咯烷基及3-吡咯烷基)、吡咯酮、哌嗪及N-烷基哌嗪(如N-甲基哌嗪)，其中特別的亞組是由下列組成：吡咯烷、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉及N-甲基哌嗪。

一般，合宜的非芳香雜環基團包括：吡咯烷、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉、S，S-二氧化物、哌嗪、N-烷基哌嗪及N-烷基哌啶。

雜環基團的另一個特別的亞組是由下列組成：吡咯烷、哌啶、嗎啉、N-烷基哌嗪、任意的N-甲基哌嗪及硫代嗎啉。

當R^1是一種被碳環或雜環基團取代的C_{1-8}烴基時，碳

環及雜環基團可以是芳香的或非芳香的，彼可以選自上文中所陳述的該類基團的實例。被取代的烴基典型上是一種飽和的C_{1-4}烴基(如烷基)，較佳CH_2或CH_2CH_2基團。在被取代的烴基是C_{2-4}烴基的場合中，碳原子及彼之相關的氫原子中的一個可被磺醯替代(例如在基團SO_2CH_2中的)。

在與C_{1-8}烴基連接的碳環或雜環基團是芳香性時，該基團的實例包括：單環的芳基與單環的雜芳基(含有至多4個雜原子環原子，而雜原子選自O、S及N)及二環的雜芳基(含有至多2個選自O、S及N的雜原子環原子)，其中二個環是芳香的。

該基團的實例在上文的〝泛用的參考例及定義〞章節中被陳述。

該基團的特例包括：呋喃基(例如2-呋喃基或3-呋喃基)、吲哚基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、喹啉基、吡咯基、咪唑基及噻吩基。充當C_{1-8}烴基的取代基的芳基及雜芳基的特例包括：苯基、咪唑基、四唑基、噻唑基、吲哚基、2-呋喃基、3-呋喃基、吡咯基及噻吩基。該基團可被一或多個如本說明書中所定義的取代基R^{10}或R^{10a}取代。

當R^1是一種被非芳香碳環或雜環基團取代的C_{1-8}烴基時，非芳香的或雜環的基團可以是選自在前文中所陳述的該類基團的名單的基團。舉例來說，非芳香基團可以是一種單環的基團，彼有4至7個環原子，例如5至7個環原子，典型有0至3個(較典型有0、1或2個)選自O、S及N的雜原子

環原子。當環狀的基團是一種碳環基團時，彼另外可選自有3個環原子的單環基團。特例包括：單環的環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環戊基、及5、6及7員的單環的雜環基團，如嗎啉、哌啶(例如1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基及4-哌啶基、)、吡咯烷(例如1-吡咯烷基、2-吡咯烷基及3-吡咯烷基)、吡咯烷酮、哌嗪及N-烷基哌嗪(如N-甲基哌嗪)。一般，合宜的非芳香雜環基團包括：吡咯烷、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉及N-甲基哌嗪。

當R^1是一種被任意取代的C_{1-8}烴基時，烴基可以如前文中所定義的，較佳長度至多4個碳原子，較常爲長度至多3個碳原子，例如長度1或2個碳原子。

在一個體現中，烴基是飽和的，彼可以是與環的或環狀的，例如無環的。無環的飽和的烴基(即烷基)可以是直鏈的或分枝的烷基。

直鏈烷基R^1的實例包括：甲基、乙基、丙基及丁基。

分枝鏈的烷基R^1的實例包括：異丙基、異丁基、第三丁基及2，2-二甲基丙基。

在一個實例中，烴基是一種直鏈的飽和基團，彼有1-6個碳原子，較常有1-4個碳原子，例如1-3個碳原子，例如1、2或3個碳原子。當烴基被取代時，特例是被取代的(例如被碳環或雜環基團)甲基及乙基。

C_{1-8}烴基R^1可以被一至多個選自下列的取代基任意取代：鹵素(例如氟)、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中

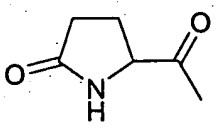
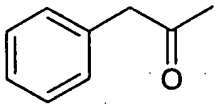
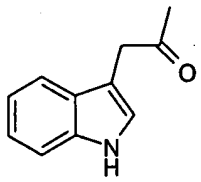
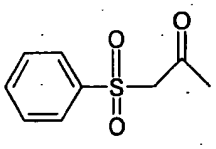
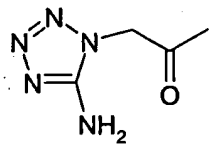
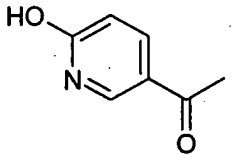
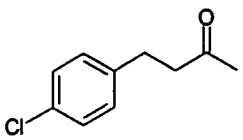
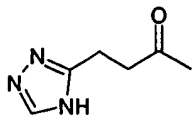
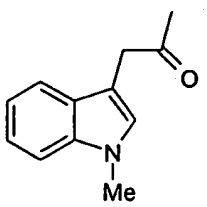
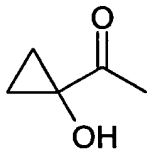
(52)

烴基的碳原子中的1或2個可被選自O、S、NH、SO、SO_2的原子或基團任意替代。烴基的特別的取代基包括：羥基、氯、氟(例在在三氟甲基中的)、甲氧基、乙氧基、胺基、甲胺基及二甲胺基，合宜的取代基是羥基及氟。

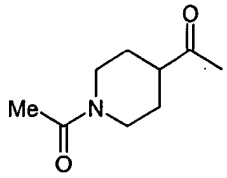
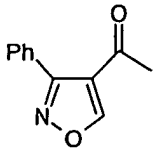
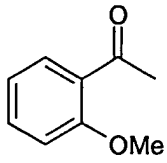
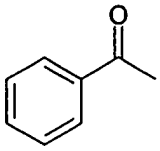
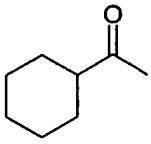
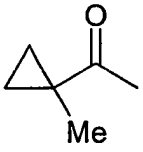
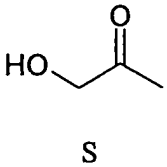
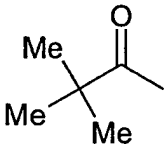
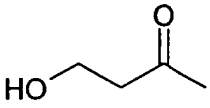
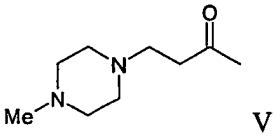
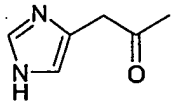
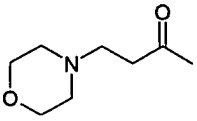
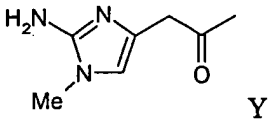
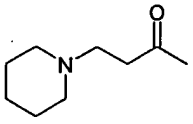
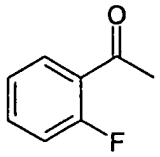
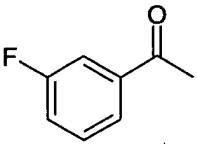
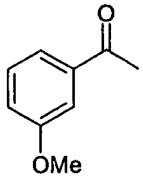
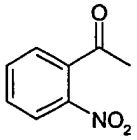
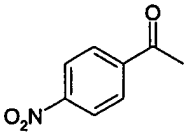
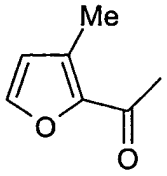
當A是C=O時，特別的基團R^1-CO是在下面的表1中所陳述的基團。

在表1中，與吡唑-4-胺基的氮原子連接的基團的連接點是由從羰基延伸的末端的單鍵表示。所以，作爲說明，在表中的基團B是三氟乙醯基團，在表中的基團D是苯乙醯基團，在表中的基團I是3-(4-氯代苯基)丙醯基團。

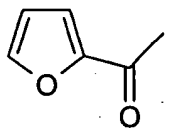
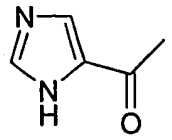
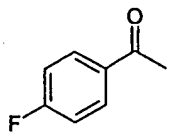
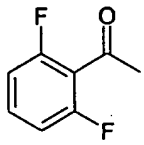
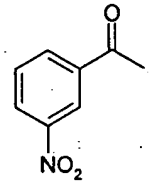
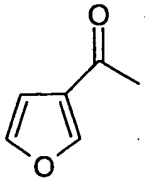
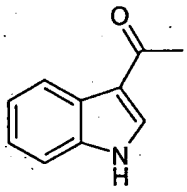
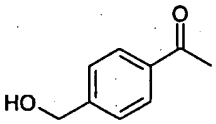
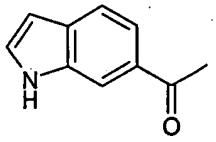
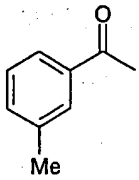
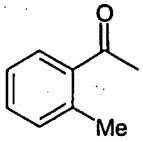
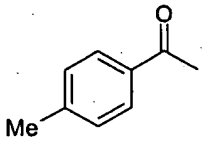
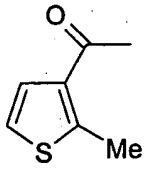
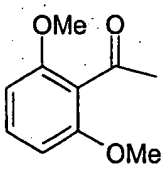
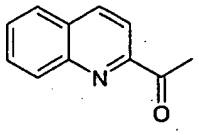
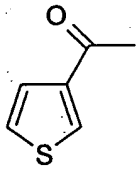
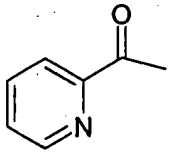
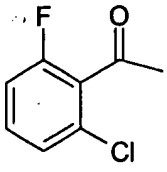
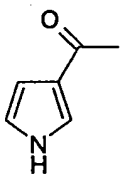
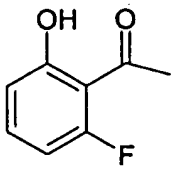
表1-基團R^1-CO 的實例

CH_3-C(=O)- A	CF_3-C(=O)- B	 C	 D
 E	 F	 G	 H
 I	 J	 K	 L

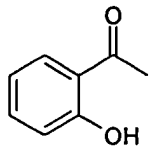
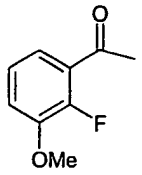
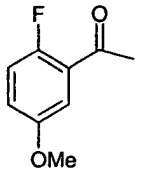
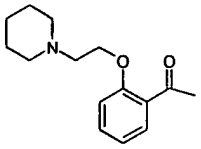
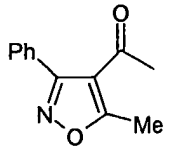
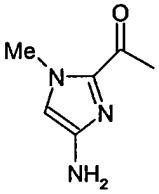
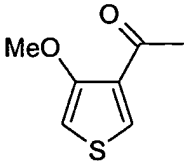
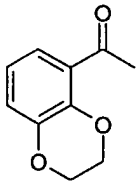
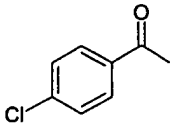
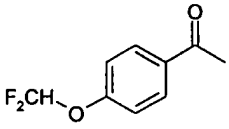
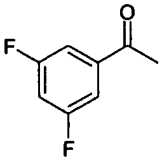
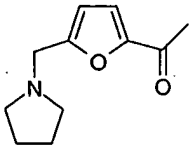
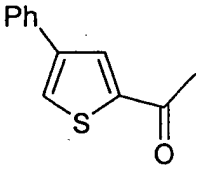
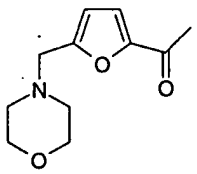
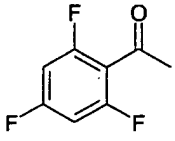
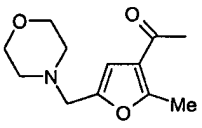
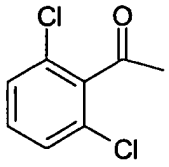
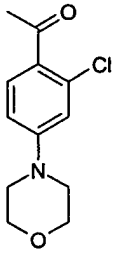
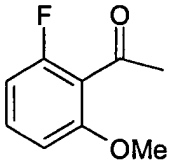
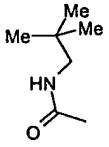
(53)

 M	 N	 O	 P
 Q	 R	 S	 T
 U	 V	 W	 X
 Y	 Z	 AA	 AB
 AC	 AD	 AE	 AF

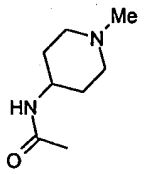
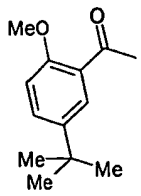
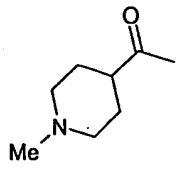
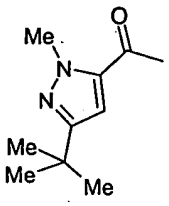
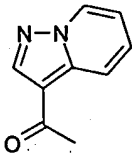
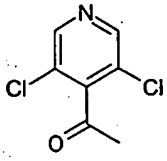
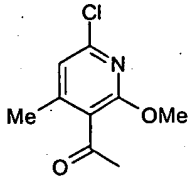
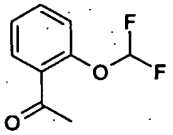
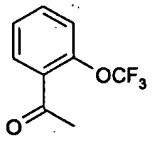
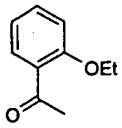
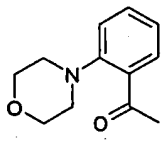
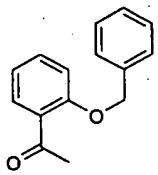
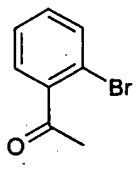
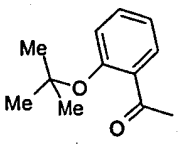
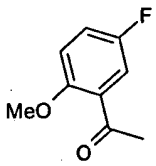
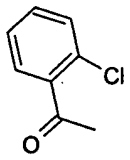
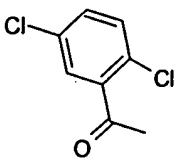
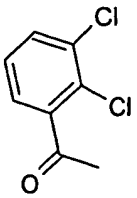
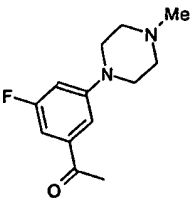
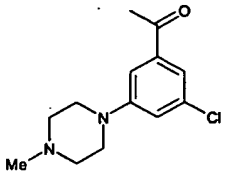
(54)

 AG	 AH	 AI	 AJ
 AK	 AL	 AM	 AN
 AO	 AP	 AQ	 AR
 AS	 AT	 AU	 AV
 AW	 AX	 AY	 AZ

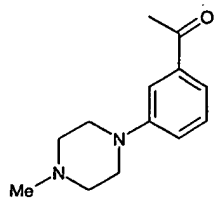
(55)

 BA	 BB	 BC	 BD
 BE	 BF	 BG	 BH
 BI	 BJ	 BK	 BL
 BM	 BN	 BO	 BP
 BQ	 BR	 BS	 BT

(56)

 BU	 BV	 BW	 BX
 BY	 BZ	 BAA	 BAB
 BAC	 BAD	 BAE	 BAF
 BAG	 BAH	 BAI	 BAJ
 BAK	 BAL	 BAM	 BAN

(57)

 BAO			

基團R^1-CO的一個亞群是由在上文的表1中的基團A至BF組成。

基團R^1-CO的另一個亞群是由在上文的表1中的基團A至BS組成。

合宜的基團R^1-CO的一組是由基團J、AB、AH、AJ、AL、AS、AX、AY、AZ、BA、BB、BD、BH、BL、BQ、BS及BAI組成。

合宜的基團R^1-CO的另一組是由基團J、AB、AH、AJ、AL、AS、AX、AY、AZ、BA、BB、BD、BH、BL、BQ及BS組成。

更合宜的基團R^1-CO一是AJ、AX、BQ、BS及BAI。

基團R^1-CO的一個特別合宜的亞組是由AJ、BQ及BS組成。

基團R^1-CO的一個特別合宜的亞組是由AJ及BQ組成。

當X是R^1-A-NR^4及A是C=O，及R^1是在4的位置上帶有取代基的苯基環時，在4的位置上的取代基宜不代表在鄰位有基團SO_2NH_2或SO_2Me的苯基。

在一個泛用的體現中，R^1可不代表一個被取代的或未

被取代的四氫喹啉、色滿、色烯、硫代色滿、硫代色烯、二氫萘或四氫萘基團。較特別地，R^1可不代表一個被取代的或未被取代的四氫喹啉、色滿、色烯、硫代色滿、硫代色烯、二氫萘或四氫萘基團(被彼之芳香環連結成基團A-NR^4-)。

在另一個泛用的體現中，當R^1是一個被取代的或未被取代的苯基時，基團Y-R^3可不代表氫、未被取代的C_{1-10}烷基、未被取代的C_{5-10}環烷基、未被取代的苯基、未被取代的C_{1-10}烷苯基或未被取代的苯基-C_{1-10}烷基。

在基團R^1-A-NR^4-中，當R^1是一個被任意取代的烴基，該烴基包含或含有一個被取代的或未被取代的烯基時，吾人較佳烯基的碳-碳雙鍵不直接與基團A鍵接。

在基團R^1-A-NR^4-中，當R^1是一個被任意取代的烴基時，該烴基可不代表烯基。

在另一個泛用的體現中，當Y是一個鍵、R^3是氫、A是CO、R^1是一個被取代的苯基時，在苯基上的各取代基可不代表基團CH_2-P(O)R^xR^y，其中R^x及R^y各選自烷氧基及苯基。

Y

在如式(I)之化合物中，Y是一個鍵或長度1，2或3個碳原子的伸烷基鏈。

〝伸烷基〞有彼之一般的意義及代表一個二價飽和無環的烴鏈。烴鏈可以是分枝的或不分枝的。在伸烷基鏈是

分枝的場合中，伸烷基鏈可有一或多個甲基側鏈。伸烷基的實例包括：$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$CH(CH_3)-$、$C(CH_3)_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$及$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$。

在一個體現中，Y是一個鍵。

在另一個體現中，Y是一個伸烷基鏈。

當Y是一個伸烷基鏈時，較佳Y是不分枝的，較特別地含有1或2個碳原子，較佳1個碳原子。所以，合宜的基團Y是$-CH_2-$及$-CH_2-CH_2-$，最合宜的基團是$(CH_2)-$。

在Y是一個分枝的鏈的場合中，較佳Y有至多2個甲基側鏈。例如，Y可有一個單一的甲基側鏈。在一個體現中，Y是一個基團$-CH(Me)-$。

在化合物的一個亞群中，Y是一個鍵、CH_2、CH_2CH_2或$CH_2CH(CH_3)$。

R^3

基團R^3選自氫及有3至12個環原子的碳環及雜環基團。

在化合物的一個亞群中，Y是一個鍵及R^3是氫。

在化合物的另一個亞群中，Y是如前文中所定義的伸烷基鏈及R^3是氫。

在化合物的另一個亞群中，Y是一個鍵或伸烷基鏈(例如基團$-C(CH_2)-$及R^3是一個碳環或雜環基團。

在化合物的另一個亞群中，Y是一個鍵及R^3是一個碳

環或雜環基團。

在化合物的又一個亞群中，Y是一個伸烷基鏈(例如基團-(CH_2)-及R^3是一個碳環或雜環基團。

碳環或雜環基團R^3可以是芳基、雜芳基、非芳香碳環或非芳香雜環基團，彼之實例在上文的泛用的參考例及定義及下文中被詳細陳述。

合宜的芳基R^3是未被取代的及被取代的苯基。

雜芳基R^3的實例包括單環的雜芳基，彼含有至多3個(較佳至多2個)的選自O、S及N的雜原子環原子。合宜的雜芳基包括5員環(含有至多一或二個雜原子環原子)及6員環(含有一個雜原子環原子，最佳氮)。雜芳基之特例包括：未被取代的或被取代的吡啶基、咪唑、吡唑、噻唑、異噻唑、異噁唑、噁唑、呋喃基及噻吩基。

特別的雜芳基是未被取代的及被取代的吡啶基，例如2-吡啶基、3-吡啶基及4-吡啶基，尤其3-吡啶基及4-吡啶基。當吡啶基被取代時，彼可以帶有一或多個取代基(一般至多2個，較一般1個)，取代基選自：C_{1-4}烷基(例如甲基)、鹵素(例如氟或氯、較佳氯)及C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)。在吡啶基上的取代基另可選自：胺基、二-C_{1-4}烷胺基及二-C_{1-4}烷胺基，尤其胺基。

在一個體現中，當R^3是一個芳基(例如苯基)或雜芳基時，在碳環或雜環基團上的取代基可選自：基團R^{10a}，彼由下列組成：鹵素、羥基、三氟甲基、氰基、單環的碳環及雜環基團(有3至7個(一般5至6個環原子)，及基團R^a-R^b

，其中R^a是一個鍵、O、CO、$X^1C(X^2)$、$C(X^2)X^1$、$X^1C(X^2)X^1$、S、SO、SO_2、NR^c、SO_2NR^c或NR^cSO_2；R^b選自：氫、有3-7個環原子的碳環或雜環基團及C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、酮基、鹵素、氰基、硝基、羧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3-7個環原子的碳環或雜環基團，其中C_{1-8}烴基的一或多個碳原子可被下列任意替代：O、S、SO、SO_2、NR^c、$X^1C(X^2)$、$C(X^2)X^1$或$X^1C(X^2)X^1$；R^c、X^1及X^2如同上文中所定義的。

非芳香基團R^3的實例包括：被任意取代(被R^{10}或R^{10a})的環烷基、氧雜-環烷基、氮雜-環烷基、二氮雜-環烷基、二氧雜-環烷基、及氮雜-氧雜-環烷基。另外的實例包括C_{7-10}氮雜-二環烷基，如1-氮雜-二環[2.2.2]辛-3-基。

R^3的特例包括：未被取代的及被取代的環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫吡喃、嗎啉、四氫呋喃、哌啶及吡咯烷基團。

非芳香基團R^3的一個亞組是由下列組成：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫吡喃、四氫呋喃、哌啶及吡咯烷基團。

合宜的非芳香基團R^3包括：未被取代的或被取代的環戊基、環己基、四氫吡喃、四氫呋喃、哌啶及吡咯烷基團。

非芳香基團可以是未被取代的或被一或多個如上文中所定義的基團R^{10}或R^{10a}取代。

(62)

R^3的特別的取代基(例如(i)當R^3是一個芳基或雜芳基時或(ii)當R^3是一個非芳香基團時)選自：基團R^{10a}，彼由下列組成：鹵素；羥基；單環的碳環或雜環基團(有3至6個環原子，含有至多2個選自O、N及S的雜原子環原子)；基團R^a-R^b，其中R^a是一個鍵、O、CO、CO_2、SO_2、NH、SO_2、NH或$NHSO_2$；R^b選自：氫、碳環或雜環基團(有3-6個環原子，含有至多2個選自O、N及S的雜原子環原子)；C_{1-6}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、酮基、鹵素、羧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、碳環或雜環基團(有3-6個環原子，含有至多2個選自O、N及S的雜原子環原子)；其中C_{1-6}烴基的一或二個碳原子可被下列任意取代：O、S、SO、SO_2或NH。

在一個體現中，合宜的在R^3上的取代基R^{10a}(例如(i)當R^3是一個芳基或雜芳基時或(ii)當R^3是一個非芳香基團時)包括：鹵素、基團R^a-R^b，其中R^a是一個鍵、O、CO、$C(X^2)X^1$,R^b選自：氫、有3-7個環原子的雜環基團、C_{1-4}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、羧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3-7個環原子的雜環基團。

特別合宜的在R^3上的取代基R^{10a}(例如(i)當R^3是一個芳基或雜芳基時或(ii)當R^3是一個非芳香基團時)包括：鹵素(尤其氟)、C_{1-3}烷氧基(如甲氧基)、C_{1-3}烴基，彼被下列任意取代：氟、羥基(例如羥甲基)、C_{1-2}烷氧基或5員或6員的飽和的雜環(如哌啶並、嗎啉代、哌嗪並及N-甲基哌

(63)

嗪並)。

在另一個體現中，R^3的取代基(芳香的或非芳香的)選自：

・鹵素(例如氟及氯)

・C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基及乙氧基)，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：鹵素、羥基、C_{1-2}烷氧基及5員及6員的飽和的雜環(含有1或2個選自O、N及S的雜原子)，雜環進一步被一或多個C_{1-4}基團(例如甲基)任意取代，其中S(當存在時)可以S、SO或SO_2的形式存在；

・C_{1-4}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：鹵素、羥基、C_{1-4}烷氧基、胺基、C_{1-4}烷基磺醯胺基、3至6員的環烷基(例如環丙基)、苯基(被一或多個選自鹵素、甲基、甲氧基及胺基的取代基任意取代)、5員及6員的飽和雜環(含有1或2個選自O、N及S的雜原子)，該雜環進一步被一或多個C_{1-4}基團(例如甲基)任意取代，其中S(當存在時)可以S、SO或SO_2的形式存在；

・羥基；

・胺基、一-C_{1-4}烷胺基、二-C_{1-4}烷胺基、苄氧羰基胺基及C_{1-4}烷氧羰基胺基；

・羧基及C_{1-4}烷氧羰基；

・C_{1-4}烷胺基磺醯及C_{1-4}烷磺醯胺基；

・C_{1-4}烷磺醯；

・基團O-Het^s或NH-Het^s，其中Het^s是一個5員或6員的飽和的雜環，彼(含有1或2個選自O、N及S的雜原子，該雜環

進一步被 一或多個C_{1-4}基團(例如甲基)任意取代，其中S(當存在時)可以S、SO或SO_2的形式存在；

・5員及6員的飽和的雜環，彼含有1或2個選自O、N及S的雜原子，該雜環進一步被一或多個C_{1-4}基團(例如甲基)任意取代，其中S(當存在時)可以S、SO或SO_2的形式存在；

・酮基；

・6員的芳基及雜芳基環，彼含有至多2個氮環原子，彼被一或多個選自鹵素、甲基及甲氧基的取代基任意取代。

在化合物的一個合宜的亞群中，R^3是一個碳環或雜環基團R^{3a}，彼選自：苯基；C_{3-6}環烷基；5及6員的飽和的非芳香雜環，彼含有至多2個選自N、O、S及SO_2的雜原子環原子；6員的雜芳基環，彼含有1、2或3個氮環原子；5員的雜芳基環，彼有至多3個選自N、O及S的雜原子環原子；

其中各碳環或雜環基團R^{3a}被至多4個，較佳至多3個，較佳至多2個(例如1個)選自下列的取代基任意取代：胺基；羥基；酮基；氟；氯；C_{1-4}烷基-$(O)_q$-，其中q是0或1，C_{1-4}烷基基團被氟、羥基或C_{1-2}烷氧基任意取代；一-C_{1-4}烷胺基；二-C_{1-4}烷胺基；C_{1-4}烷氧羰基；羧基；基團R^e-R^{16}，其中R^e是一個鍵或C_{1-3}伸烷基鏈，R^{16}選自C_{1-4}烷基磺醯；C_{1-4}烷胺基磺醯；C_{1-4}烷基磺醯胺基；胺基；一-C_{1-4}烷胺基；二-C_{1-4}烷胺基；C_{1-7}烴氧羰基胺基；6員的芳香基團(含有至多3個氮環原子)；C_{3-6}環烷基；5或6員的飽和的非芳香雜環基團，彼含有1或2個選自N、O、S及SO_2的雜

原子環原子，基團R^{16}(當飽和的非芳香基團被一或多個甲基任意取代)，基團R^{16}(當芳香基團被一或多個選自下列的基團任意替代：氟、氯、羥基、C_{1-2}烷氧基及C_{1-2}烷基)。

在另一個體現中，R^3選自：

・單環的芳基，彼被1-4個(例如1-2個，例如1個)取代基R^{10}或R^{10a}任意取代；

・C_3-C_7環烷基，彼被1-4個(例如1-2個，例如1個)取代基R^{10}或R^{10a}任意取代；

・飽和的5員的雜環，彼含有1個選自O、N及S的雜原子及被一個酮基及/或被1-4個(例如1-2個，例如1個)取代基R^{10}或R^{10a}任意取代；

・飽和的6員的雜環，彼含有1或2個選自O、N及S的雜原子及被一個酮基及/或被1-4個(例如1-2個，例如1個)取代基R^{10}或R^{10a}任意取代；

・5員的雜芳基，彼含有1或2個選自O、N及S的雜原子及被1-4個(例如1-2個，例如1個)取代基R^{10}或R^{10a}任意取代；

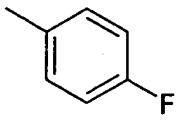
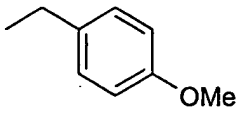
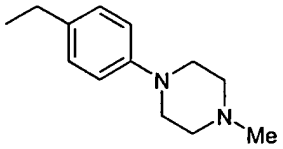
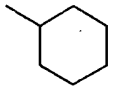
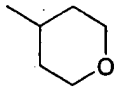
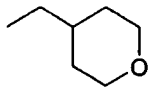
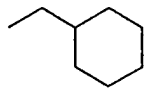
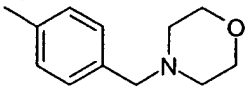
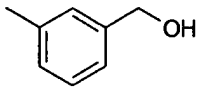
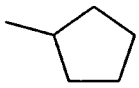
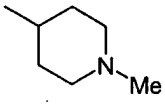
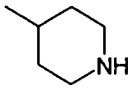
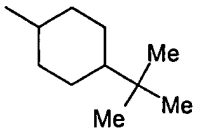
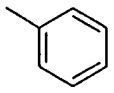
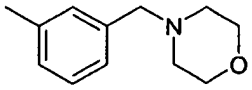
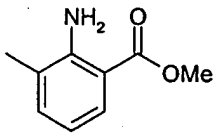
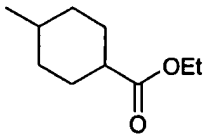
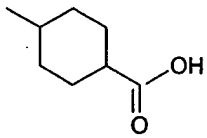
・6員的雜芳基環，彼含有1個或2個氮環原子(較佳1個氮環原子)及被1-4個(例如1-2個，例如1個)取代基R^{10}或R^{10a}任意取代；

・一-氮雜二環烷基及二氮雜二環烷基各有7至9個環原子及被1-4個(例如1-2個，例如1個)取代基R^{10}或R^{10a}任意取代。

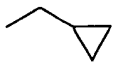
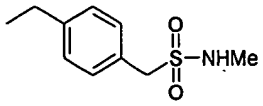
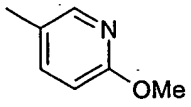
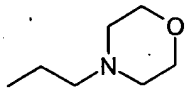
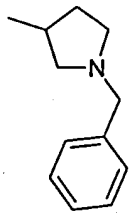
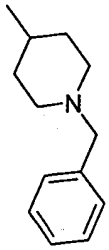
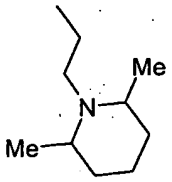
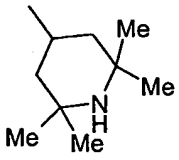
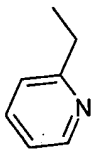
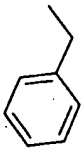
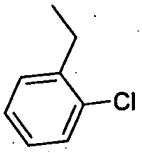
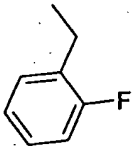
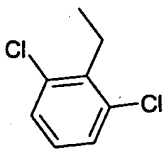
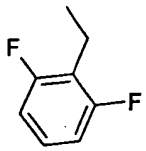
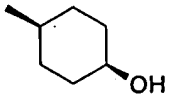
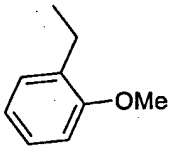
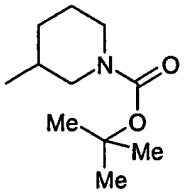
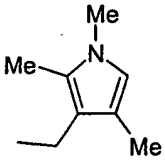
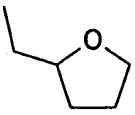
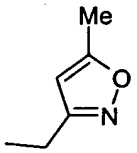
(66)

基團Y-R^3的特例在表2中被陳述。在表2中，與吡唑-3-甲醯胺基團的氮原子連接的基團的連接點是由從該基團延伸的末端的單鍵表示。所以，作爲說明，在表中的基團CA是4-氟代苯基、在表中的基團CB是4-甲氧基苄基、在表中的基團CC是4-(4-甲基哌嗪並)-苯基甲基。

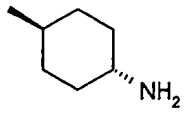
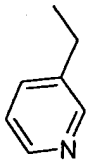
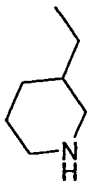
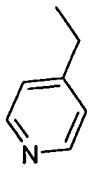
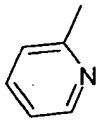
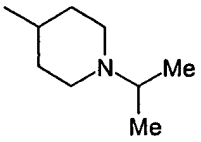
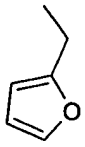
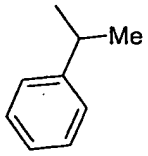
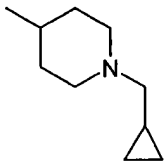
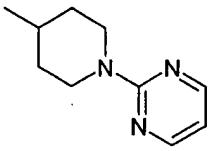
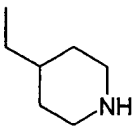
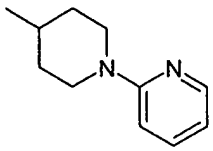
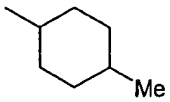
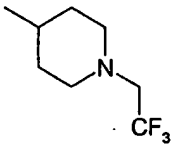
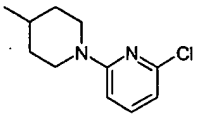
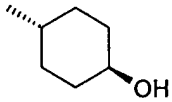
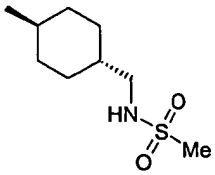
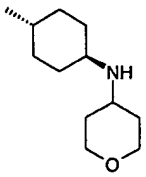
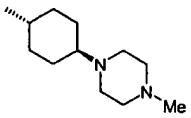
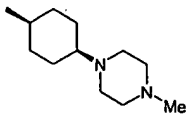
(67)

表2-基團 Y-R^3 的實例			
 CA	 CB	 CC	
 CD	 CE	 CF	 CG
H CH	 CI	 CJ	 CK
 CL	 CM	 CN	 CO
 CP	 CQ	 CR	 CS

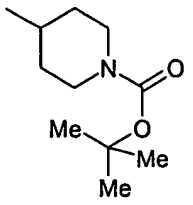
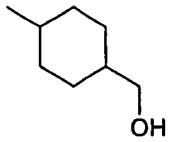
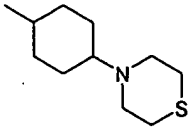
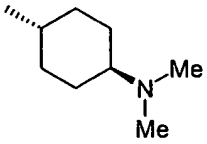
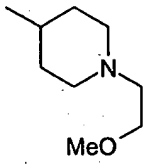
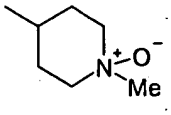
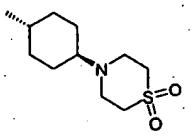
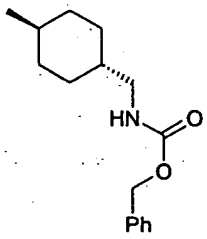
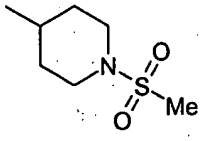
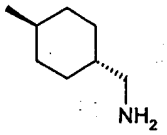
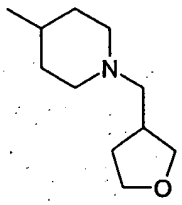
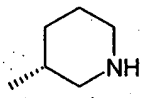
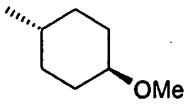
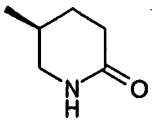
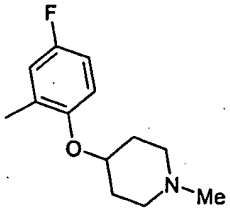
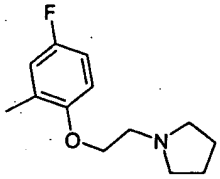
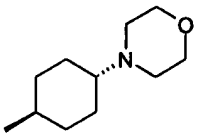
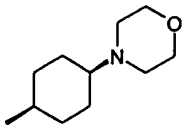
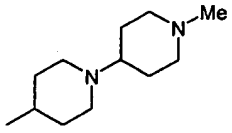
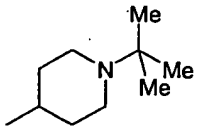
(68)

 CT	 CU	 CV	 CW
 CX	 CY	 CZ	 DA
 DB	 DC	 DD	 DE
 DF	 DG	 DH	 DI
 DJ	 DK	 DL	 DM

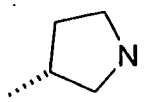
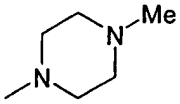
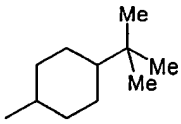
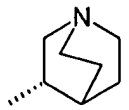
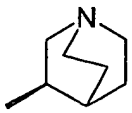
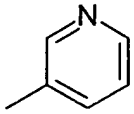
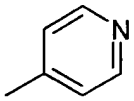
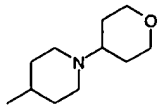
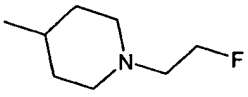
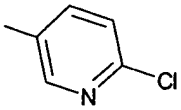
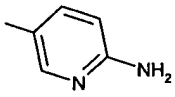
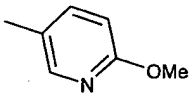
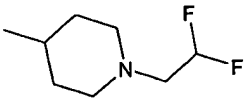
(69)

 DN	 DO	 DP	 DQ
 DR	 DS	 DT	 DU
 DV	 DW	 DX	 DY
 DZ	 EA	 EB	 EC
 ED	 EE	 EF	 EG

(70)

 EH	 EI	 EJ	 EK
 EL	 EM	 EN	 EO
 EP	 EQ	 ER	 ES
 ET	 EU	 EV	 EW
 EX	 EY	 EZ	 FA

(71)

 FB	 FC	 FD	 FE
 FF	 FG	 FH	 FI
 FJ	 FK	 FL	 FM
 FN			

選自表2的基團的一個亞組是由基團CA至EL組成。

選自表2的基團的另一個亞組是由基團CA至CV組成。

選自表2的合宜的基團包括基團CL、CM、ES、ET、FC、FG及FH。

選自表2的特別合宜的基團包括基團CL、CM及ES，最佳CL及CM。

在另一個泛用的體現中，當R^3是一個氮雜-環烷基時，在如式(I)之化合物中的基團X宜爲R^1-A-NR^4，其中A是CO、NR^g(C=O)或O(C=O)。另外，當R^3是一個氮雜-環烷基時，氮雜-環烷基的氮原子宜不被與2，3-二氫-苯並[1，4]

二氧雜環己烯基或四氫萘基團連接的伸烷基鏈取代。

在另一個泛用的體現中，當Y是長度1個碳原子的伸烷基鏈時，R^3不代表被任意取代的苯基，彼帶有一個被取代的或未被取代的環己氧基或環己硫基。

在另一個泛用的體現中，R^3不代表一個含有5員的雜芳基環的基團，該雜芳基環由一個單鍵直接與單環的或雙環的芳基連接或R^3不代表一個含有2個雜芳基的基團，該2個雜芳基包含由一個單鍵連接在一起的二個5員的雜芳基環。

在另一個泛用的體現中，R^1不代表一個含有5員的雜芳基環的基團，該雜芳基環由一個單鍵直接與單環的或雙環的芳基連接或R^3不代表一個含有2個雜芳基的基團，該二個雜芳基包含由一個單鍵連接在一起的二個5員的雜芳基環。

在另一個泛用的體現中，當$Y\text{-}R^3$是一個烷基、環烷基、被任意取代的苯基或被任意取代的苯烷基時，$R^1\text{-}A\text{-}NR^4$不代表一個被任意取代的菸醯-胺基或苄醯-胺基。

當A是一個鍵(及任意地當A是CO、$NR^g(C=O)$或$O(C=O)$)時，$Y\text{-}R^3$可不代表在位置1被烴基鏈(同時帶有一個氧基，如羥基)、芳基及二唑及三唑取代的環烷基。

合宜地，R^1或R^3各不代表一個基團，彼含有一個被取代的苯基，在苯基環的3至4位置上有硫及/或氧取代基，如羥基、烷氧基及烷硫代。

在另一個泛用的體現中，當$Y\text{-}R^3$是未被取代的或被取

(73)

代的苄基或苯乙基或萘甲基時，X可不代表C_{1-5}烷胺基或C_{1-7}醯胺基。

基團$Y-R^3$較佳不包括一個苯並稠合的內醯胺基團，彼有一個未被取代的或被取代的咪唑基團與其連接。

基團$Y-R^3$較佳不包括基團$-CH=C(CO_2R^q)-S-$，其中R^q是氫或烷基。

在另一個泛用的體現中，既不是R^1也不是R^3含有一個基團，其中一個5員的含氮雜芳基直接與或經由一個伸烷基氧雜-伸烷基、硫雜-伸烷基或氮雜-伸烷基與未被取代的吡啶基或被取代的芳基、雜芳基或哌啶環連接，各環有一個選自下列的取代基與其連接：氰基、被取代的或未被取代的胺基、胺烷基、脒基、胍基及胺基甲醯。

在另一個泛用的體現中，R^1及R^3各不代表一個不飽和的含氮雜環基團或含氮雜芳基、或苯並呋喃或苯並噻吩基團，其中該含氮雜環基團、含氮雜芳基、二環的苯並呋喃或苯並噻吩基團藉由一個單鍵與被取代的吡啶基或苯基直接連接。

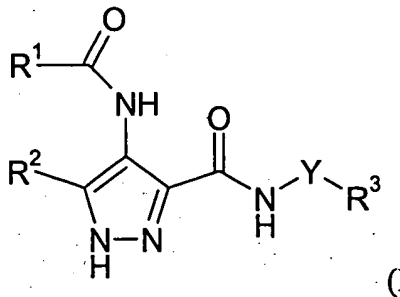
在另一個泛用的體現中，既不是R^1也不是R^3含有一個基團，其中一個5員的含氮雜芳基直接與或經由一個伸烷基、氧雜-伸烷基、硫雜-伸烷基或氮雜-伸烷基與未被取代的吡啶基或被取代的芳基、雜芳基或哌啶基連接。

一般，吾人較佳本發明之化合物含有一個羧酸基團，含有至多1個羧酸基團。

(74)

式(I)、(Ia)及(Ib)的特別的及合宜的亞群

本發明之化合物的一個特別的群被式(II)表示：



(II)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類，其中R^1、R^2、R^3及Y各獨立選自如本說明書中所定義的R^1、R^2、R^3及Y。

在式(II)中，吾人較佳R^2是氫或C_{1-4}烷基(例如C_{1-3}烷基))，較佳R^2是氫。

在如式(II)之化合物的一個亞群中，R^1是：

(i)苯基，彼被一或多個(例如1、2或3個)選自下列的取代基任意取代：氟；氯；羥基；5及6員的飽和的雜環基團彼含有1個或2個選自O、N及S的雜原子，該雜環基團被一或多個C_{1-4}烷基任意取代；C_{1-4}烴氧基；C_{1-4}烴基；其中C_{1-4}烴基及C_{1-4}烴氧基被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、氟、C_{1-2}烷氧基、胺基、一及二-C_{1-4}烷胺基、苯基、鹵苯基、飽和的碳環基團(有3至7個環原子，較佳4、5或6個環原子、例如5或6個環原子)或飽和的雜環基團(有5或6個環原子及含有至多2個選自O、S及N的雜原子)；或2，3-二氫-苯並[1，4]二氧雜環己烯基；或

(ii)一個單環的雜芳基，彼含有一或二個選自O、S及N的

雜原子；或一個二環的雜芳基，彼含有一個選自O、S及N的雜原子；單環的及二環的雜芳基，各被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟；氯；C_{1-3}烴氧基及C_{1-3}烴基，彼被下列任意取代：羥基、氟、甲氧基或5員或6員的飽和的碳環或雜環基團(含有至多2個選自O、S及N的雜原子)；或

(iii)一個被取代的或未被取代的有3至6個環原子的環烷基；

(iv)一個C_{1-4}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟；羥基；C_{1-4}烴氧基；胺基；一或二-C_{1-4}烴胺基；有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基的碳原子中的一個可被選自下列的原子或基團任意替代：O、NH、SO及SO_2。

在基團(i)中，基團R^1的一個亞群是由下列組成：苯基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟；氯；羥基；C_{1-3}烴氧基；C_{1-4}烴基，其中C_{1-3}烴基被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、氟、C_{1-2}烷氧基、胺基、一及二-C_{1-4}烷胺基、飽和的碳環基團(有3至7個環原子，較佳4、5或6個環原子，例如5或6個環原子)或飽和的雜環基團(有5或6個環原子及含有至多2個選自O、S及N的雜原子)。

在如式(II)之化合物的另一個亞群中，R^1選自：上文的(i)及(iii)及亞組(aii)，其中(aii)是由下列組成：2-呋喃基、3-呋喃基、咪唑基、2-吡啶基、吲哚基、2-噻吩基及

3-噻吩基，各被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟、氯、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基(被羥基、氟或甲氧基任意取代)。

在如式(II)之化合物的基團中，其中R^1是(i)一個被任意取代的苯基，彼可以是未被取代的苯基或2-被單取代的、3-被單取代的、2，3-被雙取代的、2，5-被雙取代的或2，6-被雙取代的苯基或2，3-二氫-苯並[1，4]-二氧雜環己烯基，其中取代基選自：鹵素；羥基；C_{1-3}烷氧基C_{1-3}烷基，其中C_{1-3}烷基被下列任意取代：羥基、氟、C_{1-2}烷氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烷胺基、或飽和的碳環基團(有3至6個環原子)及/或飽和雜環基團(有5或6個環原子及含有1或2個選自N及O的雜原子)。

在一個體現中，R^1選自：未被取代的苯基、2-氟代苯基、2-羥基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基、2-(2-吡咯烷-1-基)乙氧基)-苯基、3-氟代苯基、3-甲氧基苯基、2，6-二氟代苯基、2-氟代-6-羥基苯基、2-氟代-3-甲氧基苯基、2-氟代-5-甲氧基苯基、2-氯代-6-甲氧基苯基、2-氟代-6-甲氧基苯基、2，6-二氯代苯基及2-氯代-6-氟代苯基，及任意選自5-氟代-2-甲氧基苯基。

在另一個體現中，R^1選自：未被取代的苯基、2-氟代苯基、2-羥基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基、2-(2-吡咯烷-1-基)乙氧基)-苯基、3-氟代苯基、3-甲氧基苯基、2，6-二氟代苯基、2-氟代-6-羥基苯基及、2-氟代-3-甲氧基苯基及2-氟代-5-甲氧基苯基。

(77)

特別的基團R^1是2，6-二氟代苯基、2-氟代-6-甲氧基苯基及2，6-二氯代苯基。

一個特別合宜的基團R^1是2，6-二氟代苯基。

另一個特別合宜的基團R^1是2，6-二氯代苯基。

當R^1是(ii)一個單環的雜芳基(含有1或2個選自O、S及N的雜原子)或一個雙環的雜芳基(含有一個雜原子)，單環的及雙環的雜芳基的實例包括：呋喃基(例如2-呋喃基及3-呋喃基)、咪唑基、吡啶基(例如2-吡啶基)、吲哚基、噻吩基(例如2-噻吩基及3-噻吩基)。R^1的任意的取代基可以包括：氯、氟、甲基、甲氧基、羥甲基、甲氧基甲基、嗎啉代甲基、哌嗪並甲基、N-甲基哌嗪並甲基及哌啶基甲基。基團(ii)的特例包括：未被取代的2-呋喃基、3-甲基-2-呋喃基、未被取代的4-(1H)-咪唑基、未被取代的5-(1H)-咪唑基、未被取代的3-呋喃基、未被取代的3-噻吩基、2-甲基-3-噻吩基及未被取代的3-吡咯基，另外的實例包括：4-甲氧基-3-噻吩基、5-(1-吡咯烷基)甲基-2-呋喃基及5-(4-嗎啉代)甲基-2-呋喃基。

當R^1是(iii)一個被任意取代的環烷基時，R^1可以是一個被取代的或未被取代的環丙基、環丁基、環戊基或環己基。當環烷基被取代時，合宜的取代基包括：甲基、氟及羥基。環烷基的特例包括：1-甲基環丙基、1-羥基環丙基及未被取代的環己基、環戊基及環丁基。

在式(II)及基團R^1的說明中，被任意取代的烴基的特例是被任意取代的甲基、乙基、丙基，其中烴基的碳原子

(78)

中的一個被下列任意替代：O、NH、SO或SO_2。烴基的特例包括：甲基、乙基三氟甲基、被一個有3至12個環原子的碳環或雜環基團取代的甲基及乙基、被一個有3至12個環原子的碳環或雜環基團取代的磺醯甲基、羥甲基、羥乙基、3-羥基-2-丙基、丙基、異丙基、丁基及第三丁基。烴基及碳環或雜環基團的實例在上文中的泛用的定義中被陳述。特別的碳環或雜環基團包括：未被取代的或被取代的苯基、吲哚基、四唑基、三唑基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、咪唑基，其中任意的取代基可選自基團R^{10}及彼之亞群。

在如式(II)之化合物的另一個亞群中，R^1是一個C_{1-4}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟、羥基、C_{1-4}烴氧基胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基，有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基的碳原子中的一個可被選自下列的原子或基團任意替代：O、NH、SO及SO_2。

在一個體現中，R^1是基團R^1-$(V)_n$-，其中：

n是0或1；

V選自：CH_2、CH_2CH_2及SO_2CH_2；

R^{1a}是一個選自苯基的碳環或雜環基團；

5員的雜芳基環，彼有至多4個選自N、O及S的雜原子環原子；

6員的雜芳基環(含有1或2個氮環原子)；

5或6員的飽和的非芳香雜環(含有1或2個選自O、N、S及SO_2的雜原子環原子)；

C_{3-6}環烷基；吲哚；及喹啉；

其中各碳環及雜環基團R^{1a}可以被一或多個選自下列的取代基任意取代：5或6員的飽和的非芳香碳環及雜環基團(含有至多2個選自N、O、S及SO_2的雜原子環原子)；羥基；胺基；酮基；一-C_{1-4}烷胺基；二-C_{1-4}烷胺基；氟；氯；硝基；C_{1-4}烷基-$(O)_q$-，其中q是0或1，C_{1-4}烷基被下列任意取代：氟、羥基、C_{1-2}烷氧基、或5或6員的飽和的非芳香碳環或雜環基團，彼含有至多2個選自N、O、S及SO_2的雜原子環原子；苯基及C_{1-2}-伸烷基二氧基。

在式(II)中的基團R^1-CO-的特別在上文的表1中被陳述。

合宜的基團R^1-CO-的一個亞群是由下列組成：基團J、AB、AH、AJ、AL、AS、AX、AY、AZ、BA、BB、BD、BH、BL、BQ及BS。

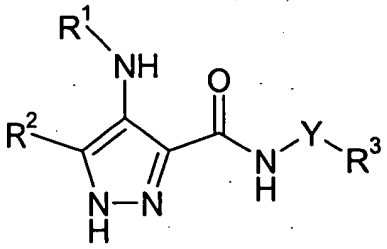
基團R^1-CO的另一個亞群是由下列組成：基團A至BF。

基團R^1-CO的另一個亞群是由下列組成：基團A至BS。

特別合宜的基團是在表1中的基團AJ、BQ及BS，例如由AJ及BQ組成的亞組。

本發明之化合物的另一個基團被式(III)表示：

(80)



(III)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；其中R^1、R^2、R^3及Y如同本說明書中所定義的。

基團R^1、R^2、R^3及Y的實施例及參考例如同上文的如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)及(III)之化合物中所陳述的，除非另外指定。

如式(III)之化合物的特別的亞群包括：

(i)化合物，其中R^1是一個雜芳基，彼含有1、2或3個選自O、N及S的雜原子環原子；

(ii)化合物，其中R^1是一個C_{1-6}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基的碳原子中的一個可被一個選自O、NH、SO及SO_2的原子或基團任意替代；

(iii)化合物，其中R^1是一個有3至12個環原子的非芳香碳環或雜環基團。

如式(III)之化合物的實例(其中R^1是(i)一個雜芳基)包括：5員及6員的單環的雜芳基，例如含有1或2個選自O、N及S的雜原子環原子。在一個體現中，雜芳基是一個有1或2個氮環原子的單環基團。在另一個體現中，雜芳基選自含有1或2個氮環原子的6員環，例如吡啶、嘧啶、吡嗪

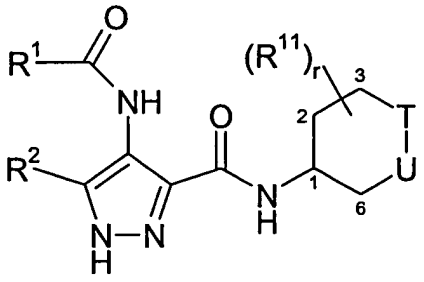
及噻嗪基團，一個特別的亞群是由吡嗪基及吡啶基組成。

雜芳基可以是未被取代的或被一或多個如本說明書中所定義的基團R^{10}取代。

如式(III)之化合物的實例(其中R^1是(ii)一個被任意取代的C_{1-6}烴基)包括：基團，其中烴基是未被取代的烴基，例如未被取代的烷基，如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、1-戊基、2-戊基及3-戊基。

化合物(其中R^1是一個非芳香碳環或雜環基團)的實例包括：基團，其中碳環或雜環基團是單環的及含有至多2個選自氧及氮的雜原子。特例是環己基及哌啶並。

如式(I)之化合物的另一個亞群可以被式(IV)代表：



(IV)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；

其中R^1及R^2如同本說明書中所定義的；

任意的次鍵或許存在於碳原子1及2之間；

U及T中的一個選自：CH_2、CHR^{13}、$CR^{11}R^{13}$、NR^{14}、$N(O)R^{15}$、O及$S(O)_t$；

U及T中的另一個選自：NR^{14}、O、CH_2、CHR^{11}、$C(R^{11})_2$、C=O；

r是0、1、2、3或4；t是0、1或2；

(82)

R^{11}選自：氫、鹵素(尤其氟)、C_{1-3}烷基(例如甲基)及C_{1-3}烷氧基(例如甲氧基)；

R^{13}選自：氫、NHR^{14}、NOH、NOR^{14}及R^a-R^b；

R^{14}選自：氫及R^d-R^b；

R^d選自：一個鍵、CO、$C(X^2)X^1$、SO_2及SO_2NR^c；

R^a、R^b及R^c如同前文中所定義的；

R^{15}選自C_{1-4}飽和的烴基，彼被下列任意取代：羥基C_{1-2}烷氧基、鹵素或單環的5或6員的碳環或雜環基團，條件是U及T不可以同時是O。

基團R^1及R^2的實例及參考例在上文中的如式(I)、(Ia)、(Ib)及(III)之化合物中所陳述的，除非另外指定。

在式(IV)中，r可以是0、1、2、3或4。在一個體現中，r是0。在另一個體現中，r是2，在另一個體現中，r是4。

在式(IV)中，合宜的化合物的一個亞組是化合物只有一個單鍵介於碳原子1及2之間。

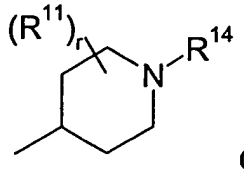
然而，在化合物的另一個亞群中，有一個雙鍵介於碳原子1及2之間。

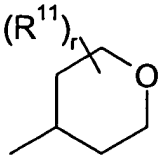
另一個亞組的化合物之特徵在於在2-碳(當有一個單鍵介於碳原子1及2之間時)及/或6-碳上的偕雙取代。合宜的偕雙取代基包括二氟代及二甲基。

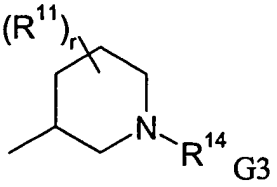
另一個亞組的化合物之特徵在於烷氧基(例如甲氧基)存在於碳原子3上，即基團T的α位置。

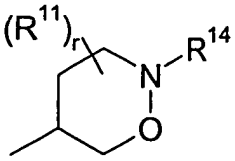
在式(IV)中，R^3選自下面的環系統中的任何一個：

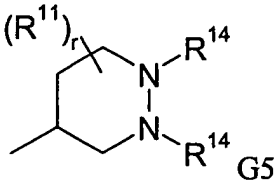
(83)

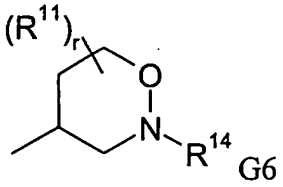

G1

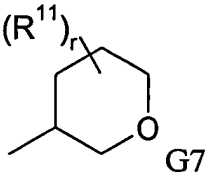

G2

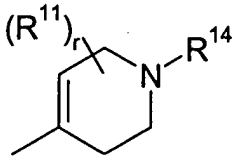

G3

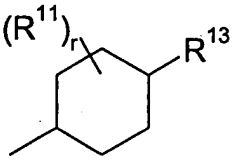

G4


G5


G6

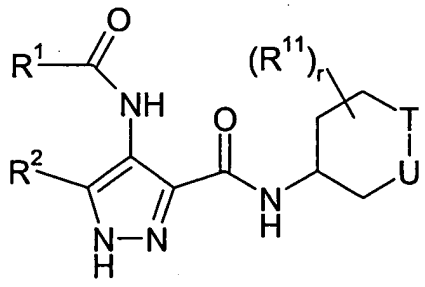

G7


G8


G9

合宜的環系統包括G1及G3。

如式(IV)之化合物的一個合宜的亞群可以被式(IVa)代表：


(IVa)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；

其中R^1及R^2如同前文中所定義的；

U及T中的一個選自：CH_2、CHR^{13}、$CR^{11}R^{13}$；NR^{14}、$N(O)R^{15}$、O及$S(O)_t$；

U及T中的另一個選自：CH_2、CHR^{11}、$C(R^{11})_2$、C=O；r是

0、1或2；t是0、1或2；

R^{11}選自：氫及C_{1-3}烷基；

R^{13}選自：氫及R^a-R^b；

R^{14}選自：氫及R^d-R^b；

R^d選自：一個鍵、CO、$C(X^2)X^1$、SO_2及SO_2NR^c；

R^a、R^b及R^c如同前文中所定義的；

R^{15}選自C_{1-4}飽和的羥基，彼被下列任意取代：烴基、C_{1-2}烷氧基、鹵素或單環的5或6員的碳環或雜環基團。

基團R^1及R^2的實例及參考例在上文中的如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)及(II)之化合物中被陳述，除非另外指定。

在式(IVa)中，T宜選自：CH_2、CHR^{13}、$CH^{11}R^{13}$、NR^{14}、$N(O)R^{15}$、O及$S(O)_t$；U宜選自：CH_2、CHR^{11}、$C(R^{11})_2$及C=O。

在取代基R^{11}及R^{14}的定義中，R^b宜選自：氫；單環的碳環或雜環基團(有3至7個環原子)；C_{1-4}烴基(較佳無環的飽和的C_{1-4}基團)，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、酮基、鹵素、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、單環的碳環或雜環基團(有3至7個環原子，較佳3至6個環原子)，其中C_{1-4}烴基的一或多個碳原子可被下列任意替代：O、S、SO、SO_2、NR^c、$X^1C(X^2)$、$C(X^2)X^1$；

R^c選自：氫及C_{1-4}烴基；

X^1是O、S或NR^c，X^2是=O、=S或=NR^c。

R^{11}宜選自氫及甲基，最佳氫。

R^{13}宜選自：氫；鹵素；羥基；氰基；胺基；一-C_{1-4}飽和的烴胺基；二-C_{1-4}飽和的烴胺基；單環的5或6員的碳環及雜環基團；C_{1-4}飽和的烴基，彼被下列任意取代：羥基、C_{1-2}烷氧基、鹵素或單環的5或6員的碳環或雜環基團。

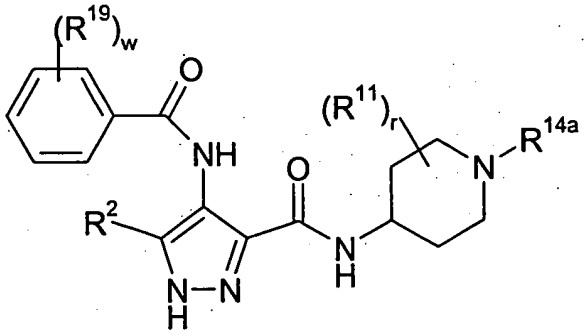
R^{13}的特別是氫、羥基、胺基、C_{1-2}烷胺基(例如甲胺基)C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基、丙基及丁基)、C_{1-2}烷氧基(例如甲氧基)、C_{1-2}烷基磺胺基(例如甲磺胺基)、羥基-C_{1-2}烷基(例如羥甲基)、C_{1-2}烷氧基-C_{1-2}烷基(例如甲氧甲基及甲氧乙基)、羧基、C_{1-4}烷氧羰基(例如乙氧羰基)及胺基-C_{1-2}烷基(例如胺甲基)。

R^{14}的特別是氫；C_{1-4}烴基，彼被下列任意取代：氟或5或6員的飽和雜環基團(例如基團，彼選自：(i)甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、2，2，2-三氟乙基及四氫呋喃基甲基；及/或(ii)2-氟代乙基及2，2-二氟代乙基)；環丙基甲基；被取代的或未被取代的吡啶基-C_{1-2}烷基(例如2-吡啶基甲基)；被取代的或未被取代的苯基-C_{1-2}烷基(例如苄基)；C_{1-4}烷氧羰基(例如乙氧羰基及第三丁氧羰基)、被取代的及未被取代的苯基-C_{1-2}烷氧羰基(例如苄氧羰基)；被取代的及未被取代的5及6員的雜芳基，如吡啶基(例如2-吡啶基及6-氯代-2-吡啶基)及嘧啶基(例如2-嘧啶基)；C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}烷基(例如甲氧甲基及甲氧乙基)；C_{1-4}烷磺醯(例如甲磺醯)。

合宜的化合物包括：化合物，其中(i)U是CHR^{13}(較佳

CH_2)及T及NR^{14}，(ii)T是CHR^{13}(較佳CH_2)及U是NR^{14}。

如式(IV)之化合物的一個特別合宜的亞群可以被式(Va)代表：



(Va)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；其中R^{14a}選自：氫、C_{1-4}烷基，彼被氟任意取代(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基及2，2，2-三氟乙基)、環丙基甲基、苯基-C_{1-2}烷基(例如苄基)、C_{1-4}烷氧羰基(例如乙氧羰基及第三丁氧羰基)、苯基-C_{1-2}烷氧羰基(例如苄氧羰基)、C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}烷基(例如甲氧甲基及甲氧乙基)、C_{1-4}烷基磺醯(例如甲磺醯)，其中苯基(當存在時)被1至3個選自下列的取代基任意取代：氟、氯、C_{1-4}烷氧基(被氟或C_{1-2}-烷氧基任意取代)、C_{1-4}烷基(被氟或C_{1-2}-氧基任意取代)；

w是0，1，2或3；

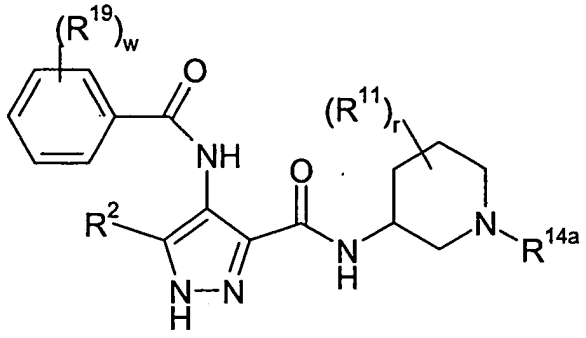
R^2是氫或甲基，最佳氫；

R^{11}及r如同上文中所定義的；

R^{19}選自：氟；；C_{1-4}烷氧基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)；C_{1-4}烷基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)。

(87)

如式(IV)之化合物的另一個特別合宜的亞群可以被式(Vb)代表：



(Vb)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；

其中R^{14a}選自：氫、被氟任意取代的C_{1-4}烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基及2，2，2-三氟乙基)、環丙基甲基、苯基-C_{1-2}烷基(例如苄基)、C_{1-4}烷氧羰基(例如乙氧羰基及第三丁氧羰基)、苯基-C_{1-2}烷氧羰基(例如苄氧羰基)、C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}烷基(例如甲氧甲基及甲氧乙基)、C_{1-4}烷基磺醯(例如甲磺醯)，其中苯基(當存在時)被1至3個選自下列的取代基任意取代：氟、氯、C_{1-4}烷氧基(被氟或C_{1-2}-烷氧基任意取代)、C_{1-4}烷基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)；

w是0，1，2或3；

R^2是氫或甲基，最佳氫；

R^{11}及r如同上文定義的；

R^{19}選自：氟；氯；C_{1-4}烷氧基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)；C_{1-4}烷基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)。

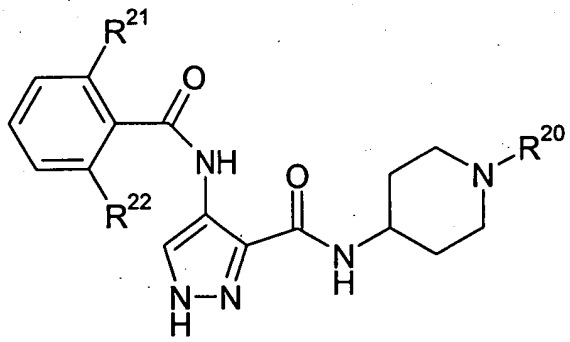
在式(Va)及(Vb)中，當w是1、2或3時，吾人較佳：苯

基環是2-被單取代的、3-被單取代的、2，6-被雙取代的、2，3-被雙取代的、2，4-被雙取代的、2，5-被雙取代的、2，3，6-被三取代的或2，4，6-被三取代的。最佳苯基環在位置2及6上被選自氟、氯及甲氧基的取代基雙取代。

R^{11}宜爲氫(或r是0)。

R^{14a}最宜爲氫或甲基。

如式(Va)之化合物的一個合宜的亞群可以被式(VIa)代表：



(VIa)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；

其中R^{20}選自氫及甲基；

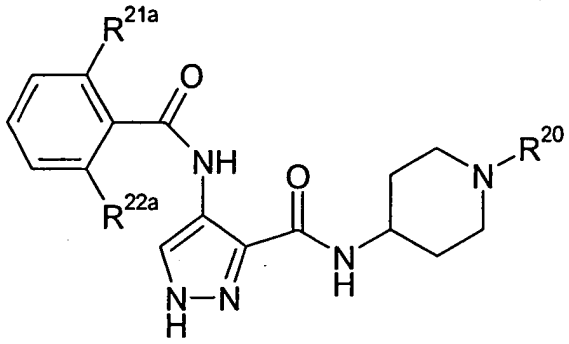
R^{21}選自氟及氯；

R^{22}選自氟、氯及甲氧基；或

R^{21}及R^{22}中的一個是氫，另一個不是氯、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及苄氧基。

如式(Va)之化合物的另一個合宜的亞群可以被式(VIb)代表：

(89)



(VIb)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；

其中R^{20}選自氫及甲基；

R^{21a}選自氟及氯；

R^{22a}選自氟、氯及甲氧基。

合宜的如式(VIb)之化合物包括：

4-(2，6-二氟代-苄醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸哌啶-4-基醯胺；

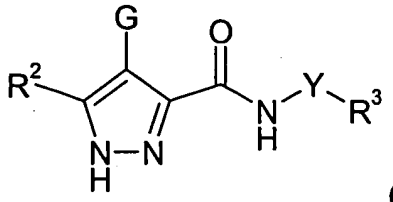
4-(2，6-二氟代-苄醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基)-醯胺；

4-(2，6-二氯代-苄醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸哌啶-4-基醯胺；

4-(2氟代-6-甲氧基-苄醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸哌啶-4-基醯胺；或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類。

本發明之化合物的另一個基團被式(VII)代表：

(90)



(VII)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；其中R^2、R^3及Y如同前文中所定義的，G是一個5或6員的碳環或雜環。

基團G可以是未被取代的碳環或雜環或彼可以是一個被取代的碳環或雜環，彼帶有一或多個選自如前文中所定義的基團R^{10}及R^{10a}的取代基。

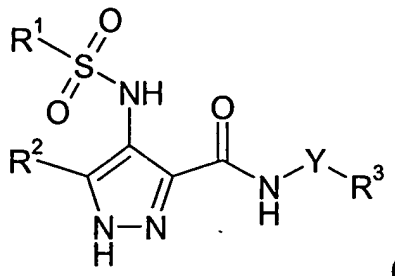
碳環或雜環可以是芳香的或非芳香的，雜環的實例在上文中被陳述。在基團G中，合宜的雜環是含有氮環原子的雜環，透過該氮環原子基團G被連接至吡唑環上。特別的雜環是飽和的雜環，彼含有至多3個氮原子(較常有至多2個，例如1個)及任意的1個氧原子。特例是6員的環，如哌啶、哌嗪、N-甲基哌嗪及嗎啉。

當基團G是一個碳環基團時，G可以是一個6員的芳基環。舉例來說，基團G可以是一個未被取代的苯基或可以是一個被取代的苯基，彼帶有一或多個選自如前文中所定義的基團R^{10}及R^{10a}的取代基。取代基(當存在時)是小型取代基，如羥基、鹵素(例如氟及氯)、C_{1-4}烴基(甲基、乙基及環丙基)，彼被下列任意取代：氟(例如三氟甲基)或羥基(例如羥甲基)。

在一個泛用的體現中，當X是一個非芳香雜環基團時，R^3不是6員的單環的芳基或雜芳基(與5，6-稠合的二環

的雜芳基直接連接)。

本發明之化合物的另一個基團被式(VIII)代表：



(VIII)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類或溶劑化物類；其中R^1、R^2、R^3及Y如同本說明書中所定義的。

合宜的基團R^1、R^2、Y及R^3是在上文中的〝泛用的參考例及定義〞章節中被陳述的基團及與如式(I)及(II)之化合物及彼之在本說明書中所定義的亞群。

爲避免懷疑，以下待了解：基團R^1的各泛用的及專一的參考例、體現及實例可與本說明書中的基團R^2及/或R^3及/或R^4及/或R^{10}及/或Y及/或R^g及/或彼之亞群的各泛用的及專一的參考例、體現及實例綜合，該類的綜合皆被包含在本申請案中。

構成如式(I)之化合物的各種官能基及取代基被典型地選擇使得如式(I)之化合物的分子量不超過1000。較常見地，化合物之分子量小於750，例如小於700，或小於650，或小於600，或小於550。較合宜地，分子量小於525，例如500以下。

本發明之特別化合物在下面的實例中被舉例說明。

鹽類，溶劑化物類、互變異構物類、異構物類、N-氧化物類、酯類、前藥類及同位素類

除非另外指定，特別化合物的一個參考例也包括在下文中被討論的彼之離子的、鹽的、溶劑化物的及被保護的形式。

許多如式(I)之化合物可以鹽類的形式存在，例如酸式加成鹽、在特定場合中的有機鹼及無機鹼的鹽類(如羧酸鹽、磺酸鹽及磷酸鹽)。這類鹽類全部在本發明之範圍中，如式(I)之化合物的參考例包括化合物的鹽形式。在本申請案的前面的章節中，式(I)之參考例全部指的是式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)及彼之亞群，除非另有指定。

鹽形式可被選擇及依照在下面文獻中所描述的方法被製造：Pharmaceutical Salt：Properties，Selection，and Use，P.Heinrich Stahl(Editor)，Camille G.Wermuth(Editor)，ISBN：3-90639-026-8，Hardcover，388 pages，August 2002。

酸式加成鹽可由許多種酸類(無機的及有機的)製成。酸式加成鹽的實例包括由選自下列的酸所製成的鹽類：醋酸、2，2-二氯醋酸、己二酸、藻朊酸、抗壞血酸(例如L-抗壞血酸)、L-丁胺二酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、丁酸、(+)梓腦酸、梓腦-磺酸、(+)-(1S)-梓腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環醯胺

酸、十二烷基硫酸、乙烷-1，2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、富馬酸、乳酸、龍膽酸、葡庚糖酸、D-葡糖酸、葡糖醛酸(例如D-葡糖醛酸)、穀胺酸(例如L-穀胺酸)、α-酮基戊二酸、乙酸、馬尿酸、氫溴酸、氫氯酸、氫磺酸、羥乙基磺酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖醛酸、馬來酸、蘋果酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、(±)-DL-苯乙醇酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1，5-二磺酸、1-羥基-2-萘酸、菸酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、棕櫚醯酸、磷酸、丙酸、L-焦穀胺酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、丹寧酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、十一碳烯酸及戊酸，以及醯化的胺基酸及陽離子交換樹脂。

特別的一群鹽類是由下列的酸所製成的鹽組成：鹽酸、氫碘酸、磷酸、硝酸、硫酸、檸檬酸、乳酸、丁二酸、馬來酸、蘋果酸、羥乙基磺酸、富馬酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、萘磺酸、戊酸、醋酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡糖醛酸及乳糖醛酸。

合宜的一群鹽類是由下列的酸所製成的鹽組成：鹽酸、醋酸、己二酸、L-丁胺二酸及DL-乳酸。

特別合宜的鹽類是鹽酸鹽。

舉例來說，如果化合物是陰離子型，或有陰離子型官能基(例如-COOH可以是-COO-)的話，則鹽可由適合的陽離子製成。適合的無機陽離子的實例包括(但不限於)：鹼金屬離子(如Na^+及K^+)、鹼土族陽離子(如Ca^{2+}及Mg^{2+})，以

及其他的陽離子(如Al^{3+})。合適的有機陽離子的實例包括(但不限於)：銨離子(即NH_4^+)及被取代的銨離子(例如NH_3R^+、$NH_2R_2^+$、NHR_3^+、NH_4^+)。某些合適的被取代的銨離子的實例是由下列所衍生：乙胺、二乙胺、二環己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、膽鹼、葡甲胺、胺基丁三醇、以及胺基酸(如離胺酸及精胺酸)。常見的季胺離子的實例是$N(CH_3)_4^+$。

在如式(I)之化合物含有胺官能基的場合中，依照精於此藝人士所熟悉的方法與烷化劑起反應可形成季銨鹽。該季銨化合物在式(I)的範圍之內。

本發明之化合物的鹽形式一般是藥學上可接受的鹽類，彼之實例在下面文獻中被討論：Berge et al.,1977，〝Pharmaceuticalyy Acceptable Salts〞，J.Pharm.Sci.，Vol.66，pp.1-19。然而，藥學上不可接受的鹽類也可被製成中間物的形式，接著被轉變成藥學上可接受的鹽類。這類非藥學上可接受的鹽形式(可用於提純或分離本發明之化合物)也構成本發明的一部份。

含有一個胺官能基的如式(I)之化合物也可形成N-氧化物。

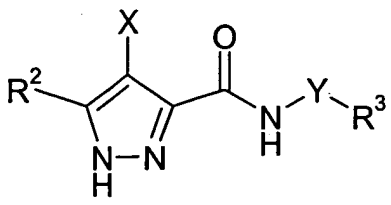
在化合物含有幾種胺官能基的場合中，一個以上的氮原子可被氧化形成N-氧化物。N-氧化物的特別是第三胺或含氮的雜環的氮原子的N-氧化物。

N-氧化物可以由以氧化劑(如過氧化氫或過酸(例如過

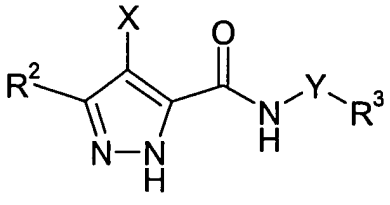
氧羧酸)處理對應的胺被製成，見Advanced Organic Chemistry，by Jerry March，4thEdition，Wiley Interscience，pages.More particularly，N-oxides can made by the procedure of L.W.Deady(Syn.Comm.1977，7，509-514)，其中胺化合物在惰性溶劑(如二氯甲烷)中被間氯代過氧苯甲酸(MCPBA)反應。

如式(I)之化合物可以許多不同的幾何異構物及互變異構物形式存在，如式(I)之化合物的參考例包括所有的該類形式。爲避免懷疑，在化合物可以數種幾何異構物或互變異構物形式中的一種形式存在，只有一種形式被專一地描述或展示，其他的形式皆依然被包含在式(I)中。

舉例來說，在如式(I)之化合物中，吡唑基團可以是下面的二種互變異構物形式A及B中的任何一種。爲簡單起見，通式(I)說明A形式，但化學式包含二種互變異構物形式。

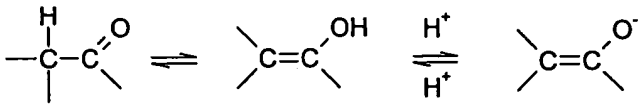


A



B

互變異構物形式的其他的實例包括(例如酮基、烯醇及烯醇根絡的形式)下面的互變異構物對：酮/烯醇(在下文中被舉例說明)，亞胺/烯胺、醯胺/亞胺醇、脒/脒、亞硝基/肟、硫酸/烯硫赶及硝基/酸硝酸。



酮基　　烯醇　　烯醇根絡

在如式(I)之化合物含有一或多個對掌中心及可以二或多種旋光異構物的形式存在的場合中，如式(I)之化合物的參考例包括所有的彼之旋光異構物形式(例如對掌異構物、差位異構物、及非對映立體異構物)，以個別的旋光異構物或混合物(例如外消旋混合物)或二或多種的旋光異構物的形式，除非另外指定。

旋光異構物可被彼之旋光度(即+及-異構物，或d及l異構物)特徵化及鑑定或彼可以彼之絕對的立體化學使用〝R及S〞命名法被特徵化，該命名法是下列所發展的：Cahn，Ingold and Prelog，see Advanced Organic Chemistry by Jerry March，4th Edition，John Wiley & Sons，New York，1992，pages 109-114，and see also Cahn，Ingold & Prelog，Augew.Chem.Int.Ed.Engl.，1966，5，385-415。

旋光異構物可以被許多技術分開，該技術包括對掌性層離(在對掌性支架上層離)，這類的技術是精於此藝的人士所熟悉的。

在如式(I)之化合物以二或多種的旋光異構物形式存在的場合中，一對對掌異構物中的一個對掌異構物會展現比其他的對掌異構物更多的益處，例如生物活性。所以，在若干情況下，可以一對對掌異構物中的一個或眾多非對

映立體異構物中的一個充當治療藥劑使用。於是，本發明提供含有如式(I)之化合物的組成物，該如式(I)之化合物有一或多個對掌中心，其中至少55%(例如至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)的如式(I)之化合物是以單一的旋光異構物(例如對掌異構物或非對映立體異構物)的形式存在。在一個泛用的體現中，如式(I)之化合物的總量的99%以上(例如實質地全部)可以單一的旋光異構物(例如對掌異構物或非對映立體異構物)的形式存在。

本發明之化合物包括有一或多種同位素取代的化合物，特別元素的參考例包括在彼之範圍內的元素的全部的同位素。例如，氫的參考例包括：^{1}H、$^{2}H(D)$及$^{3}H(T)$。同樣地，碳及氧的參考例分別包括：^{12}C、^{13}C及^{14}C及^{16}O及^{18}O。

同位素可以是放射性的或非放射性的。在本發明的一個體現中，化合物不含放射性同位素。這類化合物適於治療使用。在另一個體現中，然而，化合物可含有一或多種同位素。含有這類放射性同位素的化合物可用於診斷方面。

酯類(如帶有羧酸基團或羥基的如式(I)之化合物的羧一酸酯類及醯氧基酯類)也被包含於式(I)中。酯類的實例是含有基團-C(=O)OR的化合物，其中R是一種酯取代基，例如C_{1-7}烷基、C_{3-20}雜環基、或C_{5-20}芳基，較佳C_{1-7}烷基。酯基團的特例包括(但不限於)：$-C(=O)OCH_3$、$-C(=O)OCH_2CH_3$、$-C(=O)OC(CH_3)_3$及-C(=O)OPh。醯氧基(

逆轉的酯)基團的實例被-OC(=O)R代表，其中R是一種醯氧基取代基，例如，C_{1-7}烷基、C_{3-20}雜環基、或C_{5-20}芳基，較佳C_{1-7}烷基。醯氧基之特別包括(但不限於)：-OC(=O)CH_3(乙醯氧基)、-OC(=O)CH_2CH_3、-OC(=O)$C(CH_3)_3$、-OC(=O)Ph及-OC(=O)CH_2Ph。

式(I)所包含的還有化合物的任何的多晶形式、化合物的溶劑化物(例如水合物)、錯合物(例如化合物(如環糊精)的包含錯合物或籠形物，或與金屬的錯合物)及化合物的前藥。〝前藥〞表示任何的化合物，彼在活體內被轉變成生物活性的如式(I)之化合物。

舉例來說，若干前藥是活性化合物的酯類(例如生理上可接受的代謝不穩定的酯)。在代謝作用期間，酯基(-C(=O)OR)被分裂成活性的藥物。這類酯類可由以(合適的)在親代化合物中存在的任何其他的反應基團的前保護作用使在親代化合物中的羧酸基團(-C(=O)OH)中的任何一個酯化製成，接著去保護(視需要而定)。

這類代謝不穩定的酯類的實例包括如式-C(=O)OR的酯基團，其中R是：

C_{1-7}烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、另丁基、異丁基、第三丁基)；

C_{1-7}胺烷基(例如胺乙基；2-(N，N-二乙胺基)乙基；2-(4-嗎啉代)乙基)；醯氧基-C_{1-7}烷基(例如醯氧基甲基；醯氧基乙基；特戊醯氧基甲基；乙醯氧基甲基；1-乙醯氧基乙基；1-(1-甲氧基-1-甲基)乙基-羰氧乙基；(1-苄醯氧基)乙

基；異丙氧基-羰氧甲基；1-異丙氧基-羰氧乙基；環己基-羥氧甲基；1-環己基-羰氧乙基；環己氧基-羰氧甲基；1-環己氧基-羰氧乙基；(4-四氫吡喃氧基)羰氧甲基；1-(4-四氫吡喃氧基)羰氧乙基；(4-四氫吡喃基)羰氧甲基；及1-(4-四氫吡喃基)羰氧乙基)。

若干前藥也被酶催化活化成活性化合物，或化合物(彼進一步化學反應成活性化合物(例如ADEPT、GDEPT、LIDEPT等)。舉例來說，前藥可以是糖衍生物或其他的苷共軛物，或可以是胺基酸酯衍生物。

生物活性

如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及彼之亞群是週期素依賴型激酶的抑制劑，尤其週期素依賴激酶選自：CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5及CDK6。

合宜的化合物是抑制一或多種選自下列的CDK激酶的化合物：CDK1、CDK2、CDK4及CDK5，例如CDK1及/或CDK2。

本發明之化合物也被考慮爲糖原合成酶激酶-3(GSK3)的抑制劑。

由於上述的化合物及彼之亞群在調節或抑制CDK激酶及糖原合成酶激酶的活性方面的結果，吾人期待彼在提供一種中止或回復在異常分裂的細胞的細胞週期的控制的方

法中有用。所以吾人預期該化合物類會證明彼可用於處理或預防增生性疾病(如癌)。經本發明研究得知：本發明之化合物可用於處理下列症狀：病毒感染、II型或非胰島素型依賴型糖尿病、自體免疫病、頭創傷、中風、癲癇、神經變性病(如阿茲海默氏病)、運動神經元病、進行性核上性麻痺、基底皮質變性及Pick氏病。經本發明者研究得知：本發明之化合物可使用的疾病狀態及症狀的一個亞群是由下列組成：病毒性感染、自體免疫病及神經變性病。

CDK類在調節細胞週期、脫嗞作用、轉錄作用、分化作用及中樞神經系統機能的場合中扮演一個角色。所以CDK抑制劑可用於處理增殖作用、、脫嗞作用或分化作用的疾病(如癌)。尤其RB+Ve腫瘤可能對CDK抑制劑特別敏感。RB+Ve腫瘤也可能對CDK抑制劑敏感。

可被抑制的癌的實例包括(但不限於)：膀胱癌、乳癌、結腸癌(例如結腸直腸癌，如結腸腺癌及結腸腺瘤)、腎癌、表皮癌、肝癌、肺癌(如小型細胞肺癌及非小型細胞肺癌)、食道癌、膽囊癌、卵巢癌、胰臟癌(例如外分泌胰腺癌)、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、皮膚癌(例如鱗狀細胞癌)；淋巴系之造血器官腫瘤(例如白血病、急性淋巴細胞白血病、B細胞淋巴癌、T細胞淋巴癌、Hodgkin氏淋巴癌、非Hodgkin氏淋巴癌、毛髮細胞淋巴癌或Burkett氏淋巴癌、)；骨髓系之造血器官腫瘤(例如急性及慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良徵候群、或前骨細胞性白血病)；甲狀腺濾泡癌；間充質起端之腫瘤(例如纖維

肉瘤或肌肉瘤)；中樞或周圍神經系統之腫瘤(例如星形細胞癌、神經母細胞癌、神經膠質癌或神經鞘癌)；黑色素瘤；精細胞瘤；畸胎癌；骨肉瘤；著色性乾皮病；角質棘皮瘤；甲狀腺濾泡癌；或Kaposi氏肉瘤。

癌可以是對任何的一或多種選自下列的週期素依賴型激酶的抑制作用敏感的癌：CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5及CDK6，例如一或多種選自下列的CDK激酶：CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5，例如CDK1及/或CDK2。

專一的癌是否是可被週期素依賴型激酶抑制的癌可借助於在實施例250中所陳述的細胞生長分析的方法或藉由在標題爲〝診斷的方法〞的章節中所陳述的方法被確定。

CDK類也被認爲在脫噬作用、增殖作用、分化作用及轉錄作用中扮演一個角色，所以CDK抑制劑也可用於處理下面的疾病(除癌以外)：病毒性感染，例如疱疹病毒、梅素病毒、Epstein-Barr病毒、Sindbis病毒、腺病毒、HIV、HPV、HCV及HCMV；防止在被HIV感染的個體體內的AIDS發展；慢性炎病，例如全身性紅斑狼瘡、自體免疫所仲介的腎小球性腎炎、類風濕性關節炎、銀屑病、炎性腸病、自體免疫糖尿病；心血管病，例如心臟肥大、再狹窄、動脈粥樣硬化；神經變性病，例如阿茲海默氏病、AIDS相關的癡獃、帕金森氏病、肌萎縮脊髓側索硬化、視網膜色素變性、脊髓肌萎縮及小腦變性、腎小球性腎炎；骨髓發育不良徵候群、缺血性創傷伴髓的心肌梗塞、中

風及再灌注創傷、心律不整、動脈粥樣硬化、毒素誘發的或酒精相關的肝病、血液病，例如慢性貧血及發育不全性貧血；肌及骨骼系統變性病，例如骨質疏鬆及關節炎、阿司匹林感受性鼻竇炎、胰囊性纖維變性、多發性硬化、腎病及癌疼痛。

以下業已被發現：某些週期素依賴型激酶抑制劑可與其他的抗癌藥劑聯合被使用。舉例來說，週期素依賴型激酶抑制劑夫匹力朵(flavopiridol)業已與其他的抗癌藥劑綜合被使用於綜合性治療中。

所以，在一個使用本發明之藥學組成物或方法處理包含異常的細胞生長的疾病或症狀的體現中，該包含異常的細胞生長的疾病或症狀是癌。

癌的一群包括：人乳癌(例如原發性乳癌、結負性乳癌、乳腺的侵入性導管腺癌、非子宮內膜樣乳癌)；外膜細胞淋巴癌。此外，其他的癌是結腸直腸癌及子宮內膜癌。

癌的另一亞組包括：乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、食管癌、鱗狀細胞癌、非小型細胞肺癌。

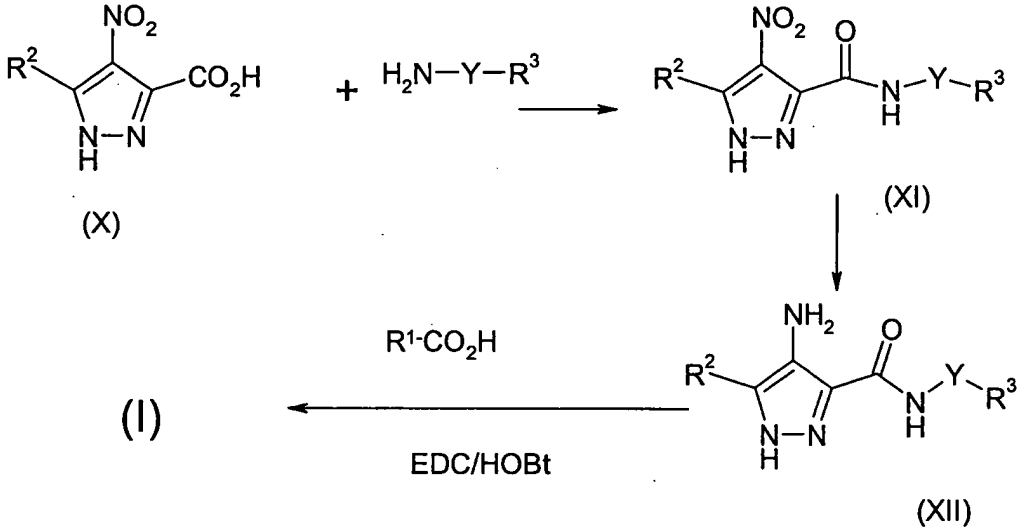
充當週期素依賴型激酶及糖原合成酶激酶-3的抑制劑的本發明之化合物的活性可以使用在下面的實施例中所陳述的分析被量測，由已知化合物所展現的活性水平可被定義成IC_{50}值。本發明之合宜的化合物是IC_{50}值小於1mmol，較佳小於0.1mmol的化合物。

製造本發明之化合物的方法

依照精於此藝的人士熟悉的合成法製造如式(I)之化合物及彼之各種的亞群。除非另有指定，否則，R^1、R^2、R^3、Y、X及A如同前文中所定義的。

在本章節中，如同在本申請案的所有的其他的章節中，式(I)之參考例也代表式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)及彼之亞群，除非另有指定。

如式(I)之化合物(其中R^1-A-形成一個醯基R^1-CO-)可以下列方式被製造：如反應計劃1中所示的以被適當取代的4-胺基-吡唑使如式R^1-CO_2H之羧酸或彼之被活化的衍生物起反應。



反應計劃1

在反應計劃1中所示的合成途徑用的起始物是4-硝基-吡唑-3-羧酸(X)，彼可以商業上取得或使對應的4-未被取代的吡唑羧基化合物硝化製成。

(104)

以胺H_2N-Y-R^3使4-硝基吡唑羧酸(X)或彼之反應衍生物起反應，得4-硝基-醯胺(CI)。在羧酸(X)及胺之間的偶合反應宜在常在製造肽鏈結中被使用的型式的試劑的存在下被進行。該類試劑的實例包括1，3-二環己基碳化二亞胺(DCC)(Sheehan et al.,J.Amer.Chem Soc.1955，77，1067)，1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺(在本說明書中被稱爲EDC或EDAC，但在此藝中也被稱爲DECI及WSCDI)(Sheehan et al.,J.Org.Chem 1961，26，2525)，尿鎓爲主的偶合劑，如O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N，N，N'，N'-四甲基尿鎓六氟磷酸鹽(HATU)及鏻爲主的偶合劑，如1-苯並-三唑氧基三-(吡咯烷並)鏻六氟磷酸鹽(PyBOP)(Castro et al.,Tetrahedron Letters，1990，31，205)。碳化二亞胺爲主的偶合劑與1-羥基-7-氮雜苯並三唑(HOAt)綜合被有利地使用(L.A.Carpino，J.Amer.Chem. Soc.1993，115，4397)或1-羥基苯並三唑(HOBt)(Konig et al.,Chem.Ber.103，708，2024-2034)。合宜的偶合試劑包括：EDC(EDAC)及DCC連同HOAt或HOBt的綜合。

偶合反應一般在非水性的、對質子呈惰性的溶劑(如乙腈、二噁烷、二甲亞碸、二氯甲烷、二甲替甲醯胺或N-甲基吡咯烷)中，或在水性溶劑(任意地連同一或多種的可溶混合潛溶劑)中被進行。反應可以在下列條件被進行：在室溫下或在合適地提高的溫度下，其中反應劑是反應性較差的(例如在帶有電子撤回基團(如磺胺基團)的電子少量的苯胺的場合)。反應可在無干擾性鹼，例如第三胺(如

三乙胺或N，N-二異丙基乙胺)的存在下被進行。

另外，羧酸的反應衍生物(例如酐或醯基氯)可被使用。與反應衍生物(如酐)的反應一般利用下列方面被實施：在室溫下在鹼(如吡啶)的存在下攪拌胺及酐。

如式H_2N-Y-R^3之胺類可取得自商業來源或利用許多精於此藝的人士熟悉的標準的合成法中的任何一個被製造：Advanced Organic Chemistry，by Jerry March，4th Edition，John Wiley & Sons，1992，and Organic Syntheses，Volumnes 1-8，John Wiley，edited by Jeremiah P.Freeman(ISBN：0-471-31192-8)，1995，以及在下文的實驗章節中被描述的方法。

.硝基-吡唑醯胺(XI)被還原成對應的如式(XII)之4-胺基化合物。反應可藉由標準方法(如觸媒氫化)在室溫下在鈀/活性碳的存在下在極性的溶劑(如乙醇或二甲替甲醯胺)中被進行。另外，還原作用可使用還原劑(如氯化亞錫之乙醇溶液)在加熱(例如使溶劑回流的溫度)下被進行。

接著以如式R^1-CO_2H之羧酸或彼之反應衍生物使4-胺基-吡唑化合物(XII)起反應，其中使用在上文中製造醯胺(XI)的方法及條件，得如式(I)之化合物。

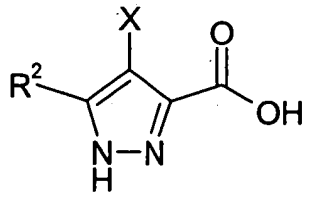
如式R^1-CO_2H之羧酸可取得自商業來源或依照精於此藝的人士熟悉的被合成，見Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses，詳情請見上文。

如式(I)之化合物(其中X是一個基團R^1-A-NR^4，A是一個鍵可以許多的方法由如式(XII)之4-胺基化合物製成。與

被適當地取代的醛或酮的還原胺化作用可以在各式各樣的還原劑存在下被進行(見Advanced Organic Chemistry，by Jerry March，4th Edition，John Wiley & Sons，1992，pp898-900)。例如，還原胺化作用可以在或接近周遭溫度下在對質子呈惰性的溶劑(如二氯甲烷)中在三醋酸硼氫化鈉的存在下被進行。

化合物(其中X是基團R^1-A-NR^4，其中A是一個鍵)也可以下列方式被製造：在親核取代反應中以如式R^1-L之化合物(其中L是一個離去基，如鹵素)使4-胺基吡唑化合物(XII)起反應。

另外，如式(I)之化合物可以下列方式被製造：以如式R^3-Y-NH_2之化合物使如式(XIII)之化合物起反應。反應可以使用上文中的醯胺偶合條件被進行。



(XIII)

如式(I)之化合物(其中A是NH(C=O)可以使用合成脲的標準方法被製造。例如，這類化合物可利用下列方式被製造：在極性溶劑(如DMF)中以被適當取代的異氰酸苯酯使如式(XII)之胺基吡唑化合物起反應。反應一般在室溫下被進行。

如式(I)之化合物(其中A是O(C=O))可以使用下列的合

成胺基甲酸酯的標準方法：在精於此藝的人士熟悉的條件下，以如式R^1-C(O)-Cl的氯甲酸酯衍生物使如式(XII)之胺基吡唑化合物起反應。

如式(I)之化合物(其中A是SO_2)可以製造磺胺的標準方法由如式(XII)之胺基化合物製成。例如，如式(XII)之化合物可以被如式R^1SO_2Cl之磺醯氯或如式$(R^1SO_2)_2O$之酐反應。反應一般在與干擾性鹼(如第三胺(例如三乙胺)或吡啶或二異丙基乙胺(Hunig氏鹼))的存在下在對質子呈惰性的溶劑(如乙腈或被氯化的烴(如二氯甲烷))中被進行。另外，在鹼是液體的場合中，如以吡啶的場合中，鹼本身可被當成反應的溶劑使用。

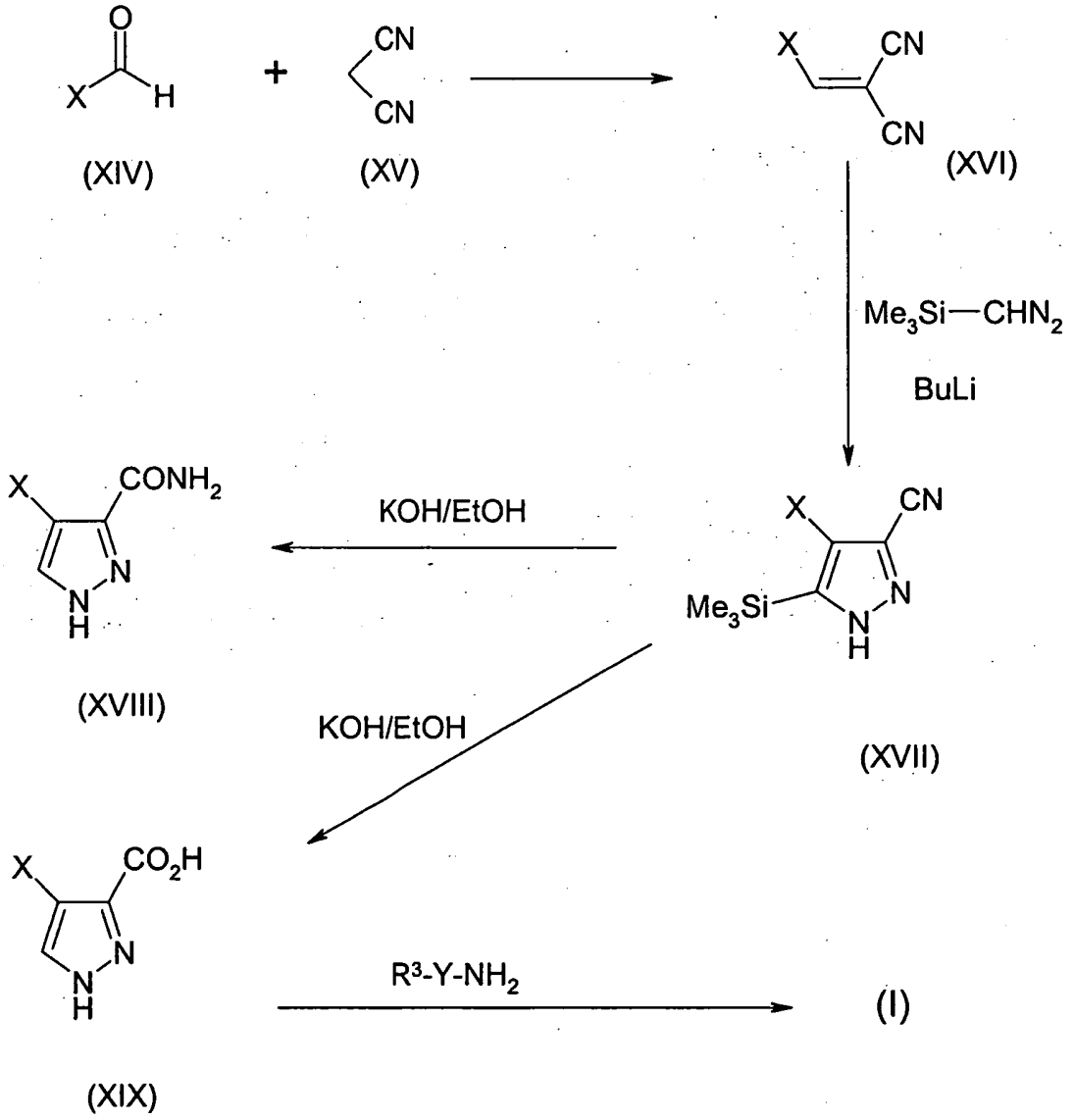
化合物(其中X是一個5或6員的環，彼含有一個與吡唑基團連接的碳原子環原子)可以在反應計劃2中所陳述的反應順序被製造。

如在反應計劃2中所示，以丙二腈使醛(XIV)(其中X是一個C-被連接的芳基或雜芳基，如苯基)縮合，得炔(XVI)。反應一般在加熱下在鹼(如哌啶)存在下在極性溶劑(如乙醇)中被進行。接著炔(XVI)在烷基鋰(如丁基鋰)存在下被三甲基甲矽烷基重氮甲烷反應，得5-三甲基甲矽烷基吡唑-3-腈(XVII)。反應在降溫(-78℃)的保護氣氛(氮氣)下在無水的對質子呈惰性的溶劑(如THF)中被進行。

以鹼金屬氫氧化物(如氫氧化鉀)使腈(XVII)水解，得酸(XIX)及/或醯胺(XVII)。在酸及醯胺的混合物被製造的場合中，該混合物可以依照標準方法(如層離)被分開。接

(108)

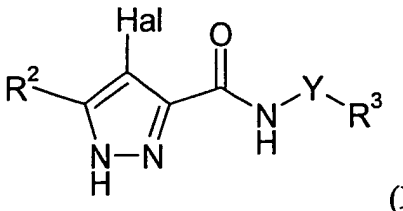
著在上文中所述的類型的典型醯胺偶合條件下使酸(XIX)與如式R^3-Y-NH_2之胺偶合，得如式(I)之化合物。



反應計劃2

另外，如式(I)之化合物(其中X是一個C-被連接的芳基或雜芳基(如苯基))可由如式(XX)之化合物製成：

(109)



(XX)

其中〝Hal〞是鹵素，如氯、溴或碘，借助於Suzuki偶合反應利用合適的芳基或雜芳基硼酸鹽。反應可以在鈀觸媒(如二(三-第三丁基膦)鈀)及鹼(例如碳酸鹽，如碳酸鉀)的存在下在典型的Suzuki偶合條件下被進行。反應可以在水性溶劑系統(例如乙醇)中被進行，混合物一般被加熱至100℃以上。

如式(XX)之化合物可以借助於下列方式由如式(XII)之胺基-吡唑化合物製成Advanced Organic Chemistry，4th edition，by，Jerry March，John Wiley & Sons，1992，page723)，其中胺基被亞硝酸反應轉變成重氮基團，接著的鹵化亞銅(如CuCl或CuI)起反應。

一旦製成，使用此藝中眾所周知的標準化學步驟將一種如式(I)之化合物轉變成另一種如式(I)之化合物。官能基互變的實例見：Fiesers' Reagents for Organic Synthesis，Volumes 1-17，John Wiley，edited by Mary Fieser(ISBN：0-471-58283-2)，and Organic Syntheses，Volumes 1-8，John Wiley，edited by Jeremiah P.Freeman(ISBN：0-471-31192-8)，1995。

在上文的反應計劃中所示的合成途徑用的起始物，例如如式(X)之吡唑，可以取得自商業來源或藉由精於此藝的人士熟悉的方法被製造。他們可以使用已知的方法被製

造，例如由酮類，在下列文獻中所描述的方法：EP308320(Merck)，Helv.Chim.Acta.1956，39，986-991及Helv.Chim.Acta.1958，41，306-309。另外，他們可以得自：利用精於此藝的人士熟悉的標準方法把商業上可取得的吡唑(例如含有鹵素、硝基、酯或醯胺官能基)轉變成含有所需的官能基的吡唑。例如，在3-羧基-4-硝基吡唑中，硝基被標準方法還原成胺。4-硝基-吡唑-3-羧酸(XII)可以取得自商業來源或利用下列方式被製造：使對應的4-未被取代的吡唑羧化合物硝化，含有一個鹵素的吡唑被用於偶合反應中(利用錫或鈀化學)。

保護基

在許多的上述的反應中，保護一或多個基團防止反應發生在分子上的不希望的位置上。保護基的實例及把官能基保護及去保護的方法可在下面被找到：Protective Groups in Organic Synthesis(T.Green and P.Wuts；3rd Edition；John Wiley and Sons，1999)。

羥基可被保護成：醚(-OR)或酯(-OC(=O)R)，如第三丁醚，四氫吡喃基(THP)醚；苄基醚、二苯甲基醚、或三苯甲基醚；三甲基甲矽烷基醚或第三丁基二甲基甲矽烷基醚；或乙醯酯(-OC(=O)CH_3，-OAc)。

醛基或酮基可分別被保護成縮醛(R-CH$(OR)_2$或縮酮($R_2COR)_2$)其中羰基(>C=O)被第一醇反應轉變成二醚(>C$(OR)_2$)。在酸存在下使用大量過量的水使醛基或酮基

水解再生。

胺基可被保護成：醯胺(-NRCO-R)或尿烷(-NRCO-OR)，如甲基醯胺(-NHCO-CH_3)；苄氧基醯胺(-NHCO-$OCH_2C_6H_5$，-NH-CbZ或NH-Z)；第三丁氧基醯胺(-NHCO-$OC(CH_3)_3$，-NH-Boc)；2-聯苯基-2-丙氧基醯胺(-NHCO—$OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$，-NH-Bpoc)，9-芴基甲氧基醯胺(-NH-Fmoc)，6-硝基二甲氧苄基醯胺(-NH-Vvoc)，2-三甲基甲矽烷基乙氧基醯胺(-NH-Teoc)，2，2，2-三氯乙氧基醯胺(-NH-Troc)，烯丙氧基醯胺(-NH-Alloc)，或2-(苯磺醯)乙氧基醯胺(-NH-Psec)。

在上文的反應計劃1中，當在胺H_2N-Y-R^3中的R^3基團含有一個第二胺基團，如環狀的胺基例如哌啶基或吡咯烷基時，該第二胺基可被上文中所定義的保護基保護，一個合宜的基團是第三丁氧羰基(Boc)基團。在第二胺基不需要接下來的修飾的場合中，保護基可以透過反應順序被進行得到如式(I)之化合物的N-被保護的形式，接著以標準方法(例如以酸處理)去保護，得如式(I)之化合物。

胺(如環狀的胺及雜環的N-H基團)的其他的保護基包括：甲苯磺醯(tosly)、甲烷磺醯(mesyl)、苄基，如對甲氧基苄基(PMB)、四氫吡喃基(THP)。

羧酸基團可被保護成如下的基團：C_{1-7}烷基酯(例如甲酯；第三丁酯)；C_{1-7}鹵烷基酯(例如C_{1-7}三鹵烷基酯)；三C_{1-7}烷基甲矽烷基-C_{1-7}烷基酯；或C_{8-20}芳基-C_{1-7}烷基酯(例如苄基酯；硝基苄基酯)；或醯胺，例如甲醯胺。硫赶

(112)

基團可被保護成硫醚(-SR)，例如：苄基硫醚；乙醯胺基甲醚($-S-CH_2NHC(=O)CH_3$)。

單離及提純本發明之化合物

本發明之化合物可以依照精於此藝的人士熟悉的標準方法被單離及提純。特別用於提純本發明之化合物的一種方法是製備性液相層離，彼使用質譜偵測從層離管柱中流出的經提純的化合物。

製備性LC-MS是一種用於提純小型有機分子(如在本說明書中所描述的化合物)的標準有效的方法。供液相層離(LC)及質譜(MS)用的方法可以被改變來提供粗製的物質較佳的分離(藉由MS改善樣本的偵測)。製備性梯度LC法的最適化會包括改變管柱，揮發性洗提液及調節劑及梯度。使製備性LC-MS法最適化，接著使用他們提純化合物的方法是此藝中眾所周知的。這類方法在下列文獻中被描述：Rosentreter U，Huber U.；Optimal fraction collecting in preparataive LC/MS；J Comb Chem.；2004；6(2)，159-64 and Leister W，Strauss K，Wisnoski D，Zhao Z，Lindsley C.，Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preoparative purification and analytical analysis of compound libraries；J Comb Chem.；2003；5(3)322-9。一個經由製備性LC/MS提純化合物的系統的實例在下文的實施例章節中(〝質量指示的提純LC/MS系統

〞)被描述。然而，以下將被明白：所描述的另外的系統及方法可以被使用。尤其，以正常相製備性LC爲主的方法可被使用來替代逆相式製備性LC。大多數的製備性LC-MS系統使用逆相式LC及揮發性酸性調節劑，因爲這個系統對提純子型分子非常有效並且彼之洗提液與正離子電噴射質譜相容。使用如在下文中被描述的分析方法中被概述的其他的層離溶液(例如正常相LC)，另外經緩衝的移動相、鹼性調節劑等可以被用來提純化合物。

藥學組成物

儘管活性化合物可以被單獨投藥，然而藥學組成物的形式(例如調和物)卻是較合宜的，藥學組成物包含：至少一種的本發明之活性化合物連同一或多種藥學上可接受的載體，佐藥、賦形藥、稀釋劑、填料、緩衝劑、安定劑、防腐劑、潤滑劑或精於此藝人士熟悉的其他的物質及任意的其他的治療藥劑或預防藥劑。

所以，本發明另外提供上述的藥學組成物，以及製造該藥學組成物的方法，該方法包含：把至少一種的如上述的活性化合物連同一或多種藥學上可接受的載體、賦形藥、稀釋劑、緩衝劑、佐藥、安定劑或其他的物質(如本說明書中所述的)。

〝藥學上可接受的〞係關於化合物、物質、組成物及/或劑量形式，彼在正確的醫學判斷範圍內適合用於與患者(例如人)的組織接觸的場合，彼沒有過量的毒性、刺激

、過敏反應或其他的問題或併發症(與合宜的利益/風險比一致)。各載體、賦形藥等在與調和物中的其他的拼料相容的方面也必須是〝可接受的〞。

所以，本發明另一方面提供如式(0)之化合物及彼之如式(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之亞群及彼之如本說明書中的藥學組成物中所定義的亞群。

藥學組成物可以是適合下列的任何形式：口服、腸胃外投服、局部投藥、鼻內投藥、眼投藥、耳投藥、直腸投藥、陰道內投藥、經皮投藥。在企圖使組成物適合腸胃外投服的場合中，組成物可以被調和以供靜脈內投藥、肌內投藥、腹膜腔內投藥、皮下投藥用的或以注射、輸注或其他的輸送方式被直接送入器官或組織中。

在本發明的一個合宜的體現中，藥學組成物是適合以注射或輸注作靜脈內投藥的形式。

在本發明的另一個合宜的體現中，藥學組成物是適合皮下(S.C)投藥的形式。

適合口服的藥學劑量形式包括：藥錠、膠囊、小丸粒、藥丸、藥片、糖漿劑、溶液、粉末、顆粒、酏劑及懸浮液、舌下藥錠、糯米紙囊劑或貼片及頰側貼片。

含有如式(I)之化合物的藥學組成物可以依照已知的方法被調製，見 Pharmaceutical Sciences，Mack Publishing Company，Easton，PA，USA。

所以，藥錠組成物可以含有單位劑量的活性化合物連

同惰性稀釋劑或載體(如糖或糖醇，例如乳糖、蔗糖、山梨糖醚或甘露糖醇)；及/或非糖衍化的稀釋劑，如碳酸鈉、磷酸鈣、碳酸鈣，或纖維素或彼之衍生物(如甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)及澱粉(如玉米粉)。藥錠也可含有如下的標準拼料：黏合成粒劑(如聚乙烯吡咯烷酮)、崩解劑(例如可膨脹的交聯的聚合物，如交聯的羧甲基纖維素)、潤滑劑(例如硬脂酸鹽)、防腐劑(例如巴拉發(paraben))、抗氧化劑(例如BHT)、緩衝劑(例如磷酸鹽或檸檬酸鹽緩衝劑)及發泡劑(如檸檬酸鹽/碳酸氫鹽混合物)。這類賦形藥是眾所周知的，不需在說明書中被詳加討論。

膠囊調和物可由硬質明膠或軟質明膠製成，彼可以含有固體、半固體或液體形式的活性組成份。明膠膠囊可以由動物性明膠彼之人工或合成的或植物衍化的同等物製成。

固體劑量形式(例如：藥錠、膠囊等)可以是被覆的或未被覆的形式，但典型有一層被覆，例如保護膜被覆(例如蠟或清漆)或控制釋出式被覆。被覆(例如Eudragit™型聚合物)被設計成可在胃腸道中的所需的位置釋出活性化合物。所以，被覆可被選擇以便在胃腸道中特定的pH條件下降解，藉以在胃或在迴腸或十二指腸中選擇性地釋出活性化合物。

代替被覆，或除了被覆之外，藥劑可以存在於固體基質中，該固體基質包含一種控制釋出式藥劑，例如一種延

後釋出式藥劑，彼可被改變來適合在胃腸道中不同酸度或鹼度的條件下選擇性地釋出化合物。另外，基質物質或阻滯釋出性被覆可以採用腐蝕性聚合物(例如馬來酐聚合物)的形式，彼在通過胃腸道時被實質持續地侵蝕(如劑量形式)。另外，活性化合物可以輸送系統的形式被調製，該輸送系統提供釋出化合物的滲透控制。滲透釋出式及其他的延後釋出式或持續釋出式調和物可依照精於此藝的人士熟悉的方法被製造。

局部投藥用組成物包括：軟膏、乳膏、噴劑、貼片、凝膠、液體滴劑、插入物(例如眼球內插入物)。這類組成物可以依照已知的方法調製。

腸胃外投藥用組成物典型上以無菌的水性或油性溶液或精細懸浮液的形式被呈現，或以臨時以供注射用的無菌的水處理的精細的無菌粉末的形式被提供。

供直腸投藥或陰道內投藥用的調和物的實例包括：陰道栓劑及栓劑，彼可由含有活性化合物的可模製的或蠟質的材料製成。

供吸入投藥用的組成物可採用可吸入式粉末組成物或液體噴劑或粉體噴劑的形式，彼可以使用粉體吸入器或氣溶膠分配器的標準形式被投藥。這類器具是眾所周知的。就吸入投藥而言，粉體調和物典型包含活性化合物及一種惰性固體粉體稀釋劑(如乳糖)。

本發明之化合物一般會以劑量形式被呈現，彼典型會含有足夠的化合物提供所需的生物活性水平。例如，口服

(117)

用調和物可含有0.1mg至2g的活性拼料，較常含有10mg至1g，例如50mg至500mg。

活性化合物會以足以達到所需的治療效果的份量被投給有需要的患者(例如人或動物)。

處理的方法

經本發明者研究得知：如式(0)之化合物及彼之如式(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之亞群及彼之如本說明書中所定義的亞群可用於預防或治療由週期素依賴型激酶仲介的疾病狀態或症狀的範圍中。這類疾病狀態及症狀的實例在上文中被陳述。

化合物一般被投給需要這類投服的患者，例如人或動物，較佳人。

化合物典型以治療或預防上有用的及一般是無毒的份量被投藥。然而，在特定的情況中(例如在威脅生命的疾病中)，投服如式(I)之化合物的益處勝過任何的毒性效果或副效果的缺點，在某些場合中考慮投服會帶來些許毒性的劑量的化合物也是可以的。

化合物可長期被投藥維持有益的治療效果或僅短期被投藥。另外，化合物可以脈衝方式或連續方式被投藥。

儘管較高或較低的劑量可被投藥(視需要而定)，然而化合物典型的每日劑量可以是100微微克至100毫克/公斤體重，較典型是5毫微克至25毫克/公斤體重，較常見是10

毫微克至15毫克(例如10毫微克至10毫克)/公斤體重。最後，被投藥的化合物的份量及所使用的組成物的類型會與被處理的疾病或生理症狀的特性一致，並且是隨醫師的意。

如式(I)之化合物可以單一治療藥劑的形式被投藥或彼可以與一或多種其他的供處理特殊的疾病狀態(例如腫瘤，如前文中所定義的癌)用的化合物綜合治療的形式被投藥。其他可以與如式(I)之化合物被投藥(同時或不同時)的治療藥劑的實例包括(但不限於)：局部異構轉化酶抑制劑類、烷化劑類、抗代謝物類、DNA黏合劑類及微管抑制劑類(微管蛋白標的劑)、如順鉑、環磷酸醯胺、阿黴素、衣利諾康(irinotecan)、夫達拉賓(fludarabine)、5FU、他杉烷(taxane)、絲裂黴素C或放射性治療。另外，如式(I)之化合物可以與單細胞系抗體或信號轉導作用抑制劑綜合治療的形式被投藥。就與其他的綜合治療的CDK抑制劑而言，二或多種處理可依照個別變化的劑量時間表及經由不同的途徑被給予。

在如式(I)之化合物與一、二、三、四或多種的其他的治療藥劑(較佳一或二種，較佳一種)綜合治療的形式被投藥的場合中，化合物可以同時或先後被投藥。當先後被投藥時，化合物可以緊密的間隔(例如5-10分鐘)或以較長的間隔(例如1、2、3、4或多個小時，或視需要而定以更長的間隔)被投藥，精確的劑量攝生法與治療藥劑的特性一致。

本發明之化合物也可連同如下的非化學治療的處理被

投藥：放射療法、光動力療法、基團療法、外科手術及控制飲食。

就與另一種化學治療藥劑綜合治療的使用而言，如(I)之化合物及一、二、三、四或多種的其他的治療藥劑可以一種含有二、三、四或多種治療藥劑的劑量形式被調製在一起。另外，個別的治療藥劑可分開被調製及以套件的形式被一起調製(任意地利用彼之使用指示)。

精於此藝的人士透過彼之常識會知道所使用的劑量攝生法及綜合療法。

診斷的方法

在投服如式(I)之化合物之前，患者被篩選以確定是否患者正或可能正罹患的疾病或症狀是可以抗週期素依賴型激酶活性的化合物處理的疾病或症狀。

舉例來說，從患者身上採取的生物樣本被分析以確定是否患者正或可能正罹患的疾病或症狀(如癌)是特徵如下的疾病或症狀：基因異常或異常的蛋白質表現，彼導致CDK類的過度活潑或導致正常CDK活性通道的致敏作用。這類異常(造成CDK2信號活化或致敏)的實例包括：週期素E的向上調節(Harwell RM，Mull BB，Porter DC，Keyomarsi K.，J Biol Chem.2004(Mar 26；279(13)；12695-705)或p21或p27的喪失，或CDC4變異體的出現(Rajagopalan H，Jallepalli PV，Rago C，Velculescu VE，Kinzler KW，Vogelstein B，Lengauer C.；Nature.2004

Mar 4；428(6978)：77-81。〝向上調節〞包括被提高的表現或過度表現，彼包括基因放大作用(即多重基因複製)及被轉錄作用的效果提高的表現，及過度活潑及活化(包括被突變作用活化)。所以，患者受到診斷性試驗以檢測如下特徵的標記子：週期素E的向上調節，或p21或p27的喪失，或CDC4變異體的存在。〝診斷〞包括篩選。

〝標記子〞包括基因標記子，彼包括量測DNA組成物來鑑定CDC4的突變。〝標記子〞也包括特徵如下的標記子：週期素E的向上調節，彼包括前述蛋白質的酶活性、酶水平、酶狀態(例如被磷酸化或未被磷酸化)及mRNA水平。

具有週期素E的向上調節、p21或p27的喪失的腫瘤對CDK抑制劑特別敏感。腫瘤在處理之前優先就週期素E的向訌調節，p21或p27的喪失等條件被篩選。所以，患者受到診斷試驗以檢測如下特徵的標記子；週期素E的向上調節，或p21或p27的喪失。診斷性試驗典型在選自下列的生物樣品上被實施：腫瘤活組織檢查樣本、血液樣本(離析及使脫落腫瘤細胞營養豐富)糞便活組織檢查、痰、染色體分析、胸膜液、腹膜液或尿液。

Rajagopalan等人(Nature，2004 Mar 4；428(6978)：77-81)已發現在人結腸直腸癌及子宮的膜癌(Spruck et al.,，Cancer Res.2002Aug 15；62(16)4535-9)中的CDC4(也被稱爲Fbw7或Archipelago)有突變存在。帶有在CDC4中突變的個體的鑑定顯示患者特別適合以CDK抑制劑處理。腫瘤

在處理之前優先就CDC4變異體的存在被篩選。篩選程序典型會涵括：直接順序分析、寡核苷酸、微陣列分析或突變體特異抗體。

鑑定及分析蛋白質的突變及向上調節的方法是精於此藝的人士熟悉的。篩選的方法可包括(但不限於)標準的方法，如逆轉錄酶聚合酶鏈反應(RT-PCR)或就位雜交。

在被RT-PCR篩選的場合中，在腫瘤中的mRNA水平被下列方式評估：建立mRNA的cDNA複製體，接著以PCR使cDNA放大。

PCR放大的方法，引子的選擇及放大的條件是精於此藝的人士熟悉的。核酸操作及PCR藉由下列文獻中所描述的標準方法被進行：Ausubel，F.M.et al.,eds.Curent Protocols in Molecular Biology，2004，John Wiley & Sons Inc.，or Innis，M.A.et-al.,eds.PCR Protocols：a guede to methods and applications，1990，Academic Press，San Diego。包括核酸技術的反應及操作也在下面被描述：Sambrook et al.,2001，3rd Ed，Molecular Cloning：A Laboratory Manual，Cold Spring Harbor Labpratory Press。

另外，供RT-PCR用的商業上可取得的套件(例如Roche Molecular Biochemicals)可被使用，或如在美國專利4,666,828；4,683,202；4，801,531；5,192,659；5,272,057；5,882,864及6,218,529中所陳述的方法論被併入本說明書中以供參考。

供評定mRNA表現用的就位雜交技術的一個實例是螢光就位雜交(FISH)(見Angerer，1987，Meth.Enzymol.，152：649)。

一般，就位雜交包含如下的主要步驟：(1)使待分析的組織固定；(2)使樣本預先雜交提高標的核酸的可取得性及減少非特異性結合；(3)使核酸類的混合物雜交至在生物結構中或在組織中的核酸上；(4)在雜交後清洗去除未在雜交中結合的核酸片段；及(5)檢測被雜交的核酸片段。在這類應用中所使用的探針被下列典型地標記：放射性同位素或螢光報告子。合宜的探針是足夠長的，例如，從大約50，100或200個核苷酸至大約1000或多個核苷酸，能夠在嚴苛的條件下與標的核酸特異雜交。供進行FISH用的標準方法在下面文獻中被描述：Ausubel，F.M.et al.,eds.Current Protocols in Molecular Biology，2004，John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization：Technical Overview by John M.S.Bartlett in Molecular Diaagnosis of Cancer，Methods and Protocols，2nd ed.；ISBN：1-59259-760-2；March 2004，pps.077-088；Series：Methods in Molecular Medicine。

另外，由mRNA表現的蛋白質產物可藉由下列方式被分析：腫瘤樣本的免疫組織化學，利用微滴定培養板的固相免疫分析、西方印漬法、2-二維SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳、ELISA、在偵測特異蛋白質的技藝中眾所周知的其他

方法。偵測法包括使用部位特異抗體。精於此藝的人士會明白所有的這類偵測下列眾所周知的方法可應用於本申請案中：週期素E的向上調節，或p21或p27的喪失、或CDC4變異體。

所以這些方法全部可以被用來鑑定腫瘤，尤其是適合以CDK抑制劑處理的腫瘤。有外膜細胞淋巴瘤(MCL)的患者可以被選擇(使用診斷性試驗的)以CDK抑制劑處理。MCL是一種非Hodgkin氏淋巴瘤的確切的臨床病理學實體，彼被下列特徵化：小型至中型的淋巴球的增殖作用(有CD5及CD20的共同表現)、一種攻擊性的及不治的臨床程序、頻時(t(11；14)(q13；q32)移位。在外膜細胞淋巴瘤(MCL)中被發現的週期素D1 mRNA的過度表現是一個重要的診斷上的標記子。Yatabe等人(Blood，2000 Apr 1：95(7)：2253-61)提議週期素D1-正性應被包括在內，作爲供MCL用的標準中的一個標準，供此不治之症用的創新的療法應根據新的標準被探突。Jones等人(J Mol Diagn.2004 May；6(2)：84-9)發展一個供週期素D1(CCN D1)表現用的確實的時間、定量的、逆轉錄PCR分析以幫助外膜細胞淋巴瘤(MCL)的診斷。Howe等人(Clin Chem.2004 Jan；50(1)：80-7)使用確實時間定量RT-PCR評估週期素D1 mRNA表現及發現供正常化成CD19 mRNA的週期素D1 mRNA用的定量RT-PCR可被用於血液、髓及組織中的MCL的診斷中。另外，患有乳癌的患者可被選擇以CDK抑制劑處理(使用上述的診斷性試驗)。癌細胞常過

度表現週期素E，以下業已被證實：週期素E在乳癌中被過度表現(Harwell)等人，Cancer Res，2000，60，481-489)。所以乳癌尤其可被CDK抑制劑；處理。

抗黴菌用途

在另一個方面，本發明提供使用如式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之化合物及彼之亞群充當抗黴菌劑。

化合物可被用於動物醫學(例如處理哺乳動物，如人)，或處理植物(例如農業及園藝)，或充當泛用的抗黴菌劑，例如充當防腐劑及消毒劑。

在一個體現中，本發明提供一種如式(0)之化合物及彼之如式(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之亞群及彼之如本說明書中所定義的亞群，彼用於預防或治療哺乳動物(如人)體內的黴菌感染。

本發明也提供使用一種如式(0)之化合物及彼之如式(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之亞群及彼之如本說明書中所定義的亞群於製造用於預防或治療哺乳動物(如人)體內的黴菌感染的藥劑。

舉例來說，本發明之化合物可給正罹患或在被黴菌感染的風險上，局部黴菌感感由如下的其他生物體引起：念

珠菌種、髮癬菌屬、小孢子癬菌屬、或表皮癬菌屬，或在由白色念珠菌(例如鵝口瘡及陰道念珠菌病)引起的黏膜感染中的人類患者投服。本發明之化合物也可以被投藥來處理或預防由白色念珠菌屬、新生隱球菌屬、黃麴菌屬、煙黴菌屬、球黴菌屬、副隱球菌屬、組織胞漿菌屬或芽生菌屬引起的全身性黴菌感染。

在另一個方面，本發明提供一種供農業(包括園藝)上使用的抗黴菌組成物，該組成物包含一種如式(I^0)之化合物及彼之如前文中所定義如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VII)之亞群連同農業上可接受的稀釋劑或載體。

本發明另外提供一種處理有黴菌感染的動物(包括哺乳動物，如人)、植物或種子的方法，該方法包含以有效份量的如式(I^0)之化合物及彼之如前文所定義的如式(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VII)之亞群處理前述的動物，植物或種子、或前述的植物或種子的基因位。

本發明也提供一種處理植物或種子內的黴菌感染的方法，該方法包含以抗黴菌有效份量的如前文中所定義的抗黴菌組成物處理植物或種子。

差示篩選分析可被用來選擇有供非人CDK酶用的專一性的本發明之化合物。對真核病原的CDK酶發生專一性作用的化合物可被當成抗黴菌劑或抗寄生菌劑使用。念珠菌CDK激酶(CKSI)的抑制劑可被用於處理念珠菌病。抗黴菌

劑可被用來抗如前文中所定義的類型的感染，或在如下的患者身上常發生的機會性感染：衰弱的及免疫抑制的患者(如有白血病及淋巴瘤的患者)、接受免疫抑制治療的人、有素質性症狀(如糖尿病或AIDS)的患者，以及非免疫抑制的患者。

在技藝中被描述的分析可以被用於篩選藥劑，該藥劑可被用來抑制至少一種的涉及如下的黴菌病的黴菌：念珠菌病、麴黴病、毛黴病、芽生黴病、地絲菌病、隱球菌病、產色黴菌病、球黴菌病、分生孢子病、組織胞漿菌病、黴菌腫、鼻孢子菌病、土壤絲菌病、假放線菌病、青黴病、念球菌病、孢子絲菌病。差示篩選分析可被用來鑑定抗黴菌劑，該抗黴菌劑在使用由酵母(如煙麴菌、黃麴菌、黑麴菌、小巢狀、麴菌或土麴菌)複製的CDK基因處理麴黴病上有治療的價值，或在黴菌感染是mucon-nycosis的場合中，CDK分析可衍化自酵母，如酒麴菌屬(Rhizopus arrhizus)、酒麴菌屬(Rhizopus oryzae)、棘子鬚黴菌屬(Absidia corymbifera)、棘子鬚黴菌屬、(Absidia ramosa)或微小毛黴菌屬。其他CDK酶的來源包括病原卡林肺囊蟲。

舉例來說，化合物之抗黴菌活性的玻管內評估可以藉由確定最小抑制濃度(M.I.C.)的方式被實施，最小抑制濃度是在合適的培養基中的試驗化合物的濃度，在該濃度下特定的微生物不會生長。實際上，一系列的瓊脂培養板(各有在特定的濃度下被併入的試驗化合物)被白色念珠菌

的標準培養物接種，接下來各培養板在27℃下被溫育合適的期間。接著培養板被檢查黴菌的生長是否存在，合適M.I.C.值被特別注意。

化合物的活體內評估可以在一系列的劑量水平下被進行，借助於對被接種黴菌(例如白色念珠菌或黃麴菌的菌種)的小鼠死亡後根據一被被處理的小鼠施以腹膜內注射或靜脈內注射或口服的方式。化合物活性可以在一群未被處理的小鼠死亡後根據一群被處理的小鼠的殘存者被評估。化合物的活性可以劑量水平的形式被量測，在該劑量水平下化合物提供抗感染的致死效果的50%保護(PD_{50})。

就人抗黴菌的使用而言，化合物可以被單獨投藥或以與依照所需的投藥途徑及標準藥學實作被選擇的藥學上的載體的混合物被投藥。所以，化合物可以藉由在上文的〝藥學調和物〞中被描述的調和物被口服、胃腸外投藥、靜脈內投藥、肌肉投藥或皮下投藥。

就給人類患者口服及胃腸外投藥而言，本發明之抗黴菌化合物的每日劑量水平可以自0.01至10mg/kg(分次)，彼取決於在口服或胃腸外投藥當時化合物的效價強度。化合物的藥錠或膠囊可含有5mg至0.5g的活性化合物，彼視需要被一次或二次或多次投藥。無論如何醫師會確定真實的劑量(有效的份量)，該劑量將最適合個別的患者，並且會隨年齡、體重及特定患者的反應而變化。

另外，抗黴菌化合物可以栓劑或子宮托的形式被投藥，或可以下列形式被局部抗藥：洗劑、溶液、乳膏、軟膏

或撒粉。舉例來說，化合物可以被併入由聚乙二醇或液體石蠟的含水乳化液組成的乳膏中；或彼可以在介於1及10%之間的濃度下被併入由白蠟或白色軟質石蠟基底組成的軟膏(視需要而定連同安定劑及防腐劑)中。

除了上述的治療使用之外，與差示篩選分析發展的抗黴菌劑可以當作下列被使用：食品中的防腐劑、促進家畜體重增加的食物補充劑、或處理無生命物用的消毒劑調和物，例如消毒醫院設施及病房。同樣地，哺乳動物CDK及昆蟲CDK(如果蠅CDK5基因的交互比對(Hellmich et al.,(1994)FEBS Lett 356：317-21)會容許在抑制劑化合物(彼分別人/哺乳動物酶及昆蟲酶)之中的的選擇。於是，本發明特別期待在殺蟲劑中本發明之化合物的使用及調和物，如在像果蠅之類的昆蟲的管理中使用。

在又一個體現中，若干患者CDK抑制劑可以根據供與哺乳動物酶相關的植物CDK用的抑制專一性被選擇。例如，使植物CDK與一或多種的人類酶類被配置在差示篩中來選擇供抑制植物酶用的最大的選擇性的化合物。所以，本發明特別期待供農業應用的患者CDK抑制劑的調和物(如以落葉劑等的形式)。

爲了農業及園藝的目的，本發明之化合物可以視特殊用途及目的的需要被調製的組成物的形式被使用。所以化合物可以下列形式被使用：撒粉、顆粒、種子敷料、含水的溶液、分散體或乳劑、浸劑、噴劑、氣溶膠或煙。組成物也可以下列形式被供應：可分散的粉末、顆粒、或使用

前先稀釋的濃體。這類組成物可含有在農業中及園藝中已知的及可接受的傳統的載體、稀釋劑或佐藥，組成物依照傳統的步驟被製造。組成物也可合併其他的活性拼料，例如有除草性的或殺昆蟲性的或殺黴菌性的化合物。化合物及組成物可以許多的方式被應用，例如彼可以被直接應用到下列之上：植物葉、莖、枝、種子、根、土壤、或其他的生長培養基，彼不僅可被用來根除疾病，也可預防保護植物或種子免受攻擊。舉例來說，組成物可以含有0.01至1wt%的活性拼料。就田地使用而言，活性拼料的近似應用率是50至500g/公頃。

本發明也期待使用如式(0)之化合物及彼之如式(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之亞群及彼之如本說明書中所定義的亞群於控制樹木腐爛性黴菌及於處理植物生長的土壤、育苗的稻田、或灌溉用水。本發明也期待使用如式(0)之化合物及彼之如式(I^0)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)或(VIII)之亞群及彼之如本說明書中所定義的亞群於保護被貯藏的穀物及其他的非植物場所、免受黴菌的侵害。

【實施方式】

實施例

現在本發明將藉由在下面的實施例中所描述的特定的體現作爲參考而被舉例說明(但不被限制)。

在實施例中，所製造的化合物被使用在下面所陳述的

(130)

系統及操作條件的液相層離及質譜(LC-MS))予以特徵化。在氯存在及單一質量數被引用的場合中，化合物所引用的質量數是針對^{35}Cl。上述的兩種系統被裝備以相同的層離管柱以及被設定在相同的操作條件下進行。所使用的操作條件也在下文中被描述。在實施例中，滯留時間以分鐘表示。

平台系統

系統：Waters 2790/Platform LC

質譜檢測器：Micromass Platform LC

PDA 檢測器：Waters 996 PDA

分析的條件：

洗提液 A：5%乙腈之95%水(0.1%甲酸)溶液

洗提液 B：乙腈(0.1%甲酸)

梯度洗提：10-95%洗提液 B

流速：1.2ml/min

管柱：Synergi 4 μ m Max-RP C_{12}，80A，50 x 46mm (Phenomenex)

MS 條件：

毛細管電壓：3.5kV

錐形管電壓：30V

來源溫度：120℃

FractionLynx 系統

系統：Waters FractionLynx(分析/製備雙效)

質譜檢測器：Waters-Micromass ZQ

PDA 檢測器：Waters 2996 PDA

分析的條件：

洗提液 A：水(0.1%甲酸)

洗提液 B：乙腈(0.1%甲酸)

梯度洗提：5-95%洗提液 B

流速：1.5ml/min

管柱：Synergi 4 μ m Max-RP C_{12}，80A，50 x 4.6mm (Phenomenex)

MS 條件：

毛細管電壓：3.5kV

錐形管電壓：30V

來源溫度：120℃

去溶劑化作用溫度：300℃

LC-MS 分析系統

如下面所描述的方法使用幾種系統，這些系統被裝備及被設定在極相似的操作條件下進行。所使用的操作條件也在下文中被描述。

(132)

HPLC 系統：Waters 2795

質譜檢測器：Micromass Platform LC

PDA 檢測器：Waters 2996 PDA

酸性的分析條件：

洗提液 A：水(0.1%甲酸)

洗提液 B：乙腈(0.1%甲酸)

梯度洗提：5-95%洗提液 B，花 3.5分鐘

流速：0.8ml/min

管柱：Phenomenex Synergi 4μm MAX-RP，80A，2.0×50mm

鹼性的分析條件：

洗提液 A：水(10mM NH_4HCO_3緩衝液，被氫氧化銨調整成 pH=9.5)

洗提液 B：乙腈

梯度洗提：5-95%洗提液 B，花 3.5分鐘

流速：0.8ml/min

管柱：Thermo Hypersil-Keystone BetaBasic-18 5μm 2.1×50mm

或

管柱：Phenomenex Luna C18(2) 5μm 2.0×50mm

(133)

極性的分析條件：

洗提液 A：水(0.1%甲酸)

洗提液 B：乙腈(0.1%甲酸)

梯度洗提：0-50%洗提液 B，花3分鐘

流速：0.8ml/min

管柱：Thermo Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar，5 μ 2.1x50mm

或

管柱：Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A 2.0x50mm

較久的分析條件：

洗提液 A：水(0.1%甲酸)

洗提液 B：乙腈(0.1%甲酸)

梯度洗提：5-95%洗提液 B，花15分鐘

流速：0.4ml/min

管柱：Phenomenex Synergi 4μ MAX-RP 80A，2.0x 150mm

MS 條件：

毛細管電壓：3.6kV

錐形管電壓：30V

來源溫度：120℃

掃描範圍：165-700 amu

離子化模式：電噴射正離子或

(134)

電噴射負離子或

電噴射正離子&負離子

質量

下面的製備性層離系統可被用來提純本發明之化合物。

・硬體：

Waters Fractionlynx 系統：

2767自動採樣/級份收集器

2525製備泵

CFO(管柱流體組織器)，供管柱選擇用

RMA(Waters 試劑管理器)，如組成泵

Waters ZQ 質譜儀

Waters2996發光二極體陣列偵檢器

・軟體：Masslynx 4.0

・管柱：

1.低的 Ph 層離：Phenomenex Synergy MAX-RP，10μ，150x15mm(或使用相同型式管柱100x21.2mm)。

2.高的 pH 層離：Phenomenex Luna C18(2)，10μ，100x21.2mm(或使用 Therme Hypersil Keystone BetaBasic C18，5μ，100x21.2mm)

・洗提液：

1.低的 pH 層離：

溶劑 A：水+0.1%甲酸，pH1.5

溶劑 B：乙腈+0.1%甲酸

2.高的 pH 層離：

溶劑 A：水+10mM NH_4HCO_3+NH_4OH，pH9.5

溶劑 B：乙腈

3.組成溶劑：甲醇+0.1%甲酸(供二種型式的層離用)

・方法：

在把製備性層離用於單離及提純產物化合物之前，首先分析型 LC-MS(見上文)可以被用來確定供製備性層離用的最適合的條件。一個典型的慣例是使用最適合化合物結構的層離類型(高的或低的 pH)來進行分析型 LC-MS。一旦分析痕跡顯示爲良好的層離，則可以選擇相同類型的合適的製備型層離方法。典型的供低的及高的 pH 層離方法用的進行條件是：

流速：24ml/min

梯度洗提：一般所有的梯度皆有最初的0.4分鐘洗提階段(以95%A+50%B 洗提)。接著根據分析痕跡，爲了達到良好的分離而選擇3.6分鐘洗提(例如，對最早滯留的化合物使用5%至50%B；對中間滯留的化合物等使用35%至80%B)

沖洗：在梯度洗提的末後進行1分鐘沖洗

再平衡：對系統爲下一次進行作準備而進行2.1分鐘的再

平衡

組成流速：1ml/min

・溶劑：

一般所有的化合物皆被溶於100%甲醇或100%DMSO中

・MS進行條件：

毛細管電壓：3.2kV

錐形管電壓：25V

來源溫度：120℃

放大器：500V

掃描範圍：125-800 amu

離子化模式：電噴射正離子

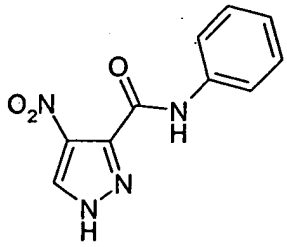
供每一個實施例用的起始物是商業上可取得的，除非另外說明。

實施例1

4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸苯醯胺

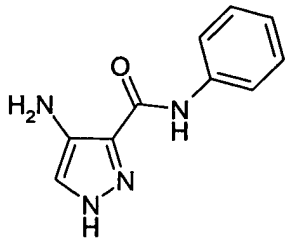
1A.4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸苯醯胺

(137)



將4-硝基-吡唑-3-羧酸(2.5g；15.9mmol)加入經攪拌的苯胺(1.6ml；17.5mmol)、EDC(3.7g；19.1mmol)及HOBt (2.6g；19.1mmol)之N，N-二甲替甲醯胺(DMF)(25ml)溶液中，接著在室溫下攪拌一整夜。在減壓下蒸發去除溶劑，將醋酸乙酯/飽和碳酸氫鈉溶液與殘渣研磨。過濾收集所得的固體，以及乙醚沖洗，在真空下乾燥，得黃/棕色固體狀標題化合物(鈉鹽)(2.85g)。(LC/MS：R_t2.78[M+H]$^+$232.95)。

1B.4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸苯醯胺



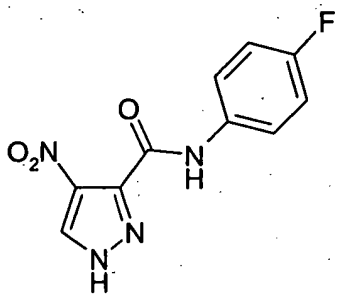
使4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸苯醯胺(100mg；0.43mmol)溶於乙醇(5ml)中，以氯化亞錫二水合物(500mg；2.15mmol)處理，在回流狀態下加熱一整夜。冷卻，蒸發。使殘渣分配於醋酸乙酯及溴之間，分出醋酸乙酯層，以硫酸鎂乾燥，過濾，蒸發。先後以1：1醋酸乙酯/石油醚

，5%甲醇/二氯甲烷洗提提純粗製的產物行快速管柱層離。蒸發，製備性 LC/MS，得非純白色固體狀產物(15mg)。(LC/MS：R_t1.40[M+H]$^+$202.95)。

實施例2

4-乙醯胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

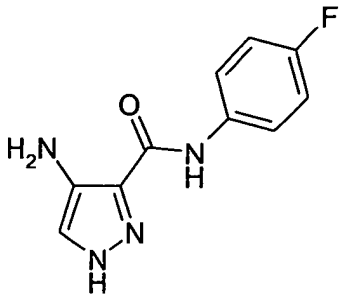
2A.4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



把4-硝基吡唑-3-羧酸(10g；63.66mmol)加入經攪拌的4-氟代苯胺(6.7ml；70mmol)、EDC(14.6g；76.4mmol)及HOBt (10.3g；76.4mmol)之 DMF(25ml)溶液中，接著在室溫下攪拌一整夜。在減壓下蒸發除去溶劑，將醋酸乙酯/飽和鹽溶液與殘渣研磨。過濾收集所得的黃色固體，以2M 鹽酸沖洗，在真空中乾燥，得標題化合物(15.5g)。(LC/MS：R_t2.92[M+H]$^+$250.89)。

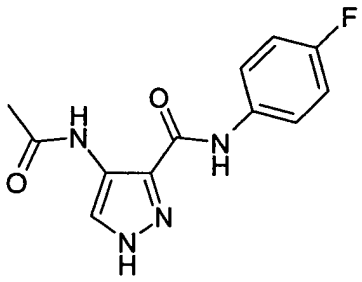
2B.4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

(139)



使4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺(15g)溶於乙醇(200ml)中，在氮氣氛下以10%鈀/活性碳(1.5g)處理，在室溫及加壓下氫化一整夜。以矽藻土過濾除去觸媒，使濾液蒸發。使粗製的產物溶於丙酮/水(100ml：100ml)中，徐徐使丙酮蒸發，過濾收集產物，得棕色結晶固狀(8.1g)。(LC/MS：R_t1.58$[M+H]^+$220.95)。

2C.4-乙醯胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺



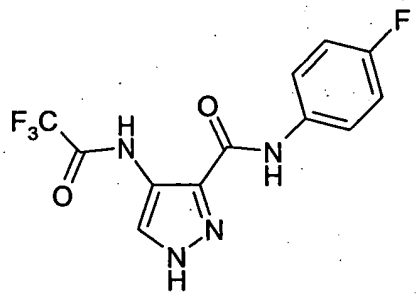
使4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺(500mg；2.27mmol)溶於吡啶(5ml)中，以醋酸酐(240μl，2.5mmol)處理，在室溫下攪拌一整夜。蒸發除去溶劑，加入二氯甲烷(20ml)及2M 鹽酸(20ml)。過濾收集未溶的固體，以更多的二氯甲烷及水沖洗，在真空下乾燥。單離得非純白色固體狀產物(275mg)。(LC/MS：R_t2.96$[M+H]^+$

(140)

262.91)。

實施例3

4-(2，2，2-三氟代-乙醯胺基)--1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

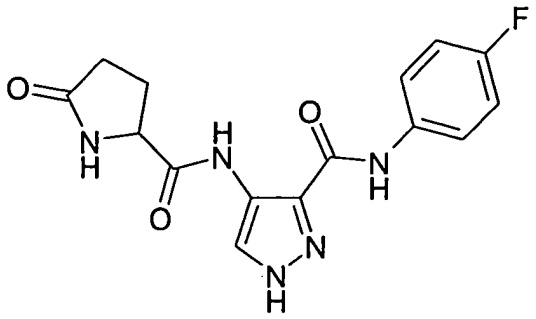


使4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺(實施例2B)(500mg；2.27mmol)溶於吡啶(5ml)中，以三氟醋酸酐(320μl，2.5mmol)，在室溫下攪拌一整夜。蒸發除去溶劑，使殘渣分配於醋酸乙酯(50ml)及2M 鹽酸(50ml)之間，分出醋酸乙酯層，以鹽溶液(50ml)沖洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，蒸發，得棕色固體狀產物(560mg)。(LC/MS：$[M+H]^+$317)。

實施例4

4-[(5-酮基-吡咯烷-2-羰基)-胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

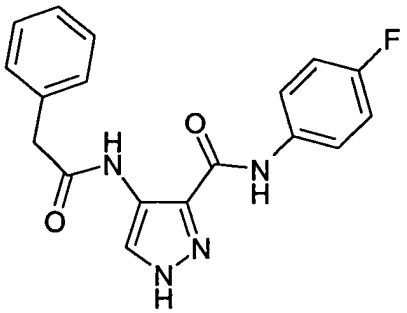
(141)



把2-酮基脯胺酸(33mg；0.25mmol)加入經攪拌的4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺(實施例2B)(50mg；0.23mmol)、EDAC(52mg；0.27mmol)及HOBt(37mg；0.27mmol)之DMF(5ml)溶液中，在室溫下靜置一整夜。蒸發，以製備性LC/MS提純殘渣，得白色固體狀產物(24mg)(LC/MS：R_t2.27$[M+H]^+$332)。

實施例5

4-苯基乙醯胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

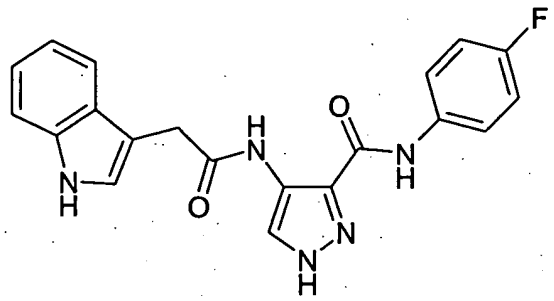


以類似實施例4的方法進行反應，但使用苯醋酸(34mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(14mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t3.24$[M+H]^+$339)。

實施例6

(142)

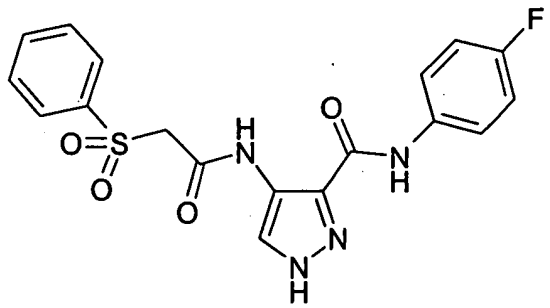
4-(2-1H-吲哚-3-基-乙醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



以類似實施例4的方法進行反應，但使用吲哚-3-醋酸(44mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(14mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t3.05$[M+H]^+$378)。

實施例7

4-(2-苯磺醯-乙醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

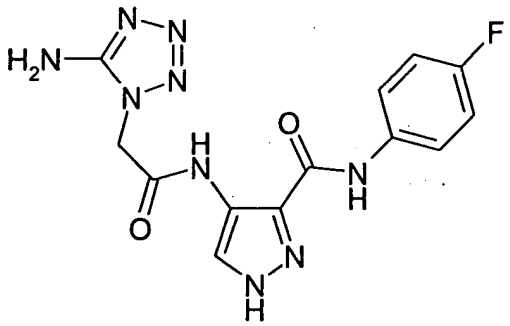


以類似實施例4的方法進行反應，但使用2-(苯磺醯)醋酸(50mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(29mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t3.00$[M+H]^+$403)。

(143)

實施例8

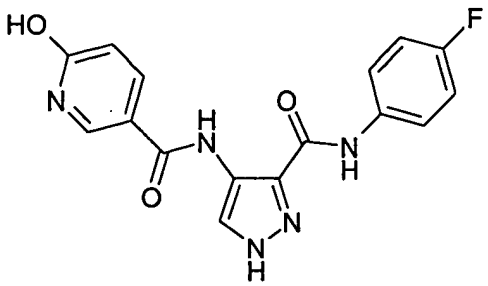
4-[2-(5-胺基-四唑-1-基)-乙醯胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺



以類似實施例4的方法進行反應，但使用5-胺基四唑-1-醋酸(36mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(23mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t2.37$[M+H]^+$346)。

實施例9

N-[3-(4-氟代-苯基胺基甲醯)-1H-吡唑-4-基]-6-羥基-菸醯胺

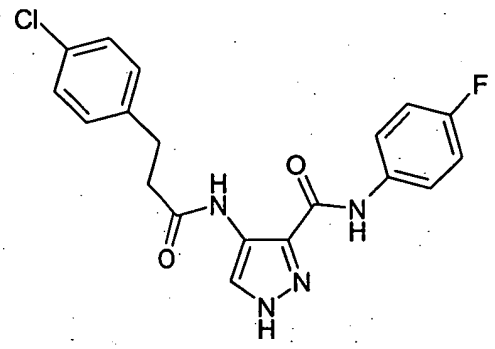


以類似實施例4的方法進行反應，但使用6-羥基菸酸(38mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(17mg)被單離成

白色固體。(LC/MS：R_t2.32[M+H]$^+$342)。

實施例10

4-[3-(4-氯代-苯基)-丙醯胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺

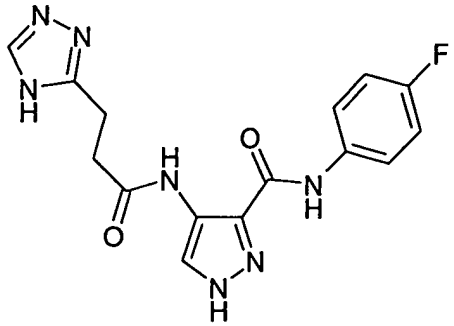


以類似實施例4的方法進行反應，但使用3-(4-氯代苯基)丙酸(46mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(40mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t3.60[M+H]$^+$388)。

實施例11

4-(3-4H-[1，2，4]三唑-3-基-丙醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

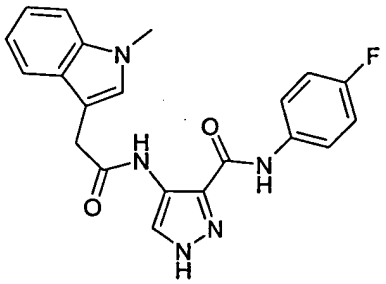
(145)



以類似實施例4的方法進行反應，但使用3-三唑-3-基丙酸(36mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(18mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t2.39$[M+H]^+$344)。

實施例12

4-[2-(1-甲基-1-H 吲哚-3-基)-乙醯胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



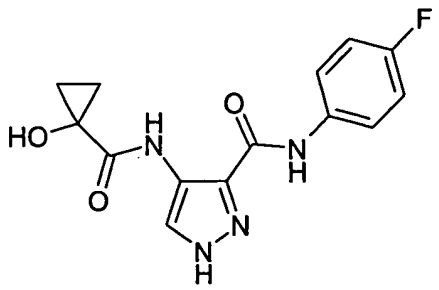
以類似實施例4的方法進行反應，但使用 N-甲基吲哚-3-醋酸(48mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(20mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t3.34$[M+H]^+$392)。

實施例13

4-[(1-羥基-環丙羰基)-胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基

(146)

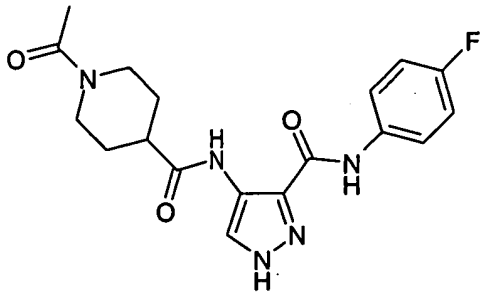
)-醯胺



以類似實施例4的方法進行反應，但使用1-羥基環丙烷羧酸(26mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(24mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t2.55$[M+H]^+$305)。

實施例14

1-乙醯-哌啶-4-羧酸[3-(4-氟代-苯基胺基甲醯)-1H-吡唑-4-基]-醯胺

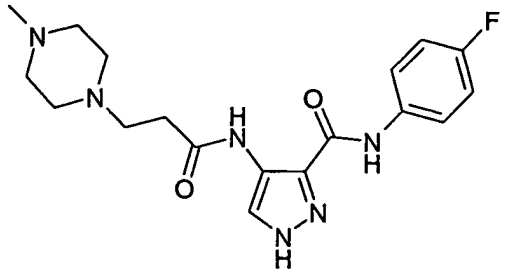


以類似實施例4的方法進行反應，但使用 N-乙醯哌啶醋酸(43mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(19mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t2.49$[M+H]^+$374)。

實施例15

(147)

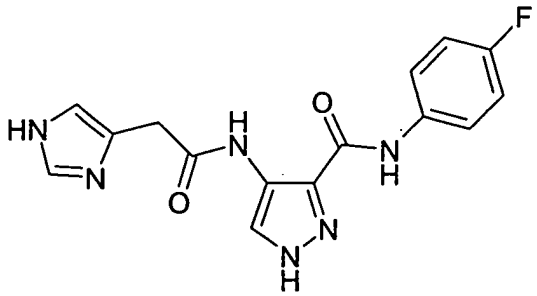
4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙醯胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



以類似實施例4的方法進行反應，但使用4-N-甲基哌嗪-1-N-丙酸(31mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(19mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t1.77[M+H]$^+$375)。

實施例16

4-(2-1H-咪唑-4-基-乙醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺

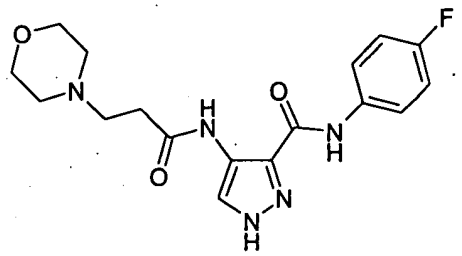


以類似實施例4的方法進行反應，但使用咪唑-4-醋酸(32mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(35mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t1.82[M+H]$^+$329)。

(148)

實施例17

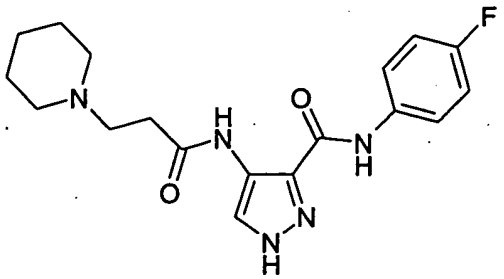
4-(3-嗎啉-4-基-丙醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺



以類似實施例4的方法進行反應，但使用3-嗎啉-4-基-丙酸(40mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(15mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t1.84$[M+H]^+$362)。

實施例18

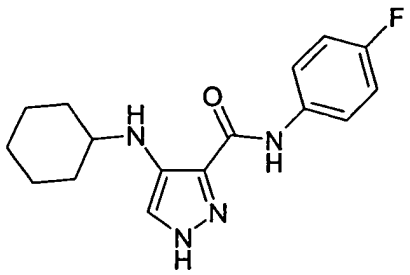
4-(3-哌啶-1-基-丙醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



以類似實施例4的方法進行反應，但使用3-哌啶-4-基-丙酸(39mg；0.23mmol)當起始物。標題化合物(19mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t1.92$[M+H]^+$360)。

實施例19

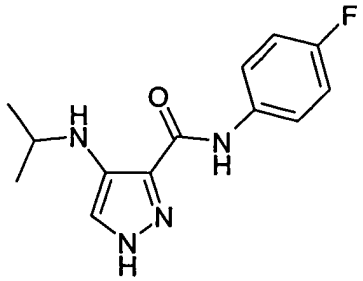
4-環己基胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



把3Å分子篩(1g)及三醋酸硼氫化鈉(315mg；1.5mmol)加入4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺(200mg；1mmol)及環己酮(107mg；1.1mmol)之二氯甲烷(10ml)溶液中，在室溫下攪拌一個週末。以矽藻土過濾，以醋酸乙酯稀釋，以鹽溶液沖洗，以硫酸鎂乾燥，蒸發，得灰色膠體狀產物(48mg)。(LC/MS：R_t2.95，$[M+H]^+$285)。

實施例20

4-異丙胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



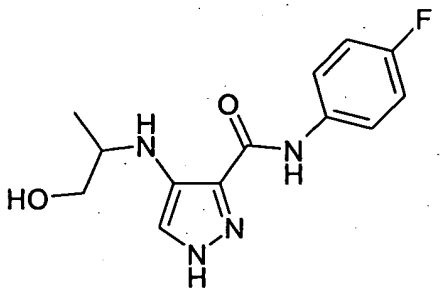
以類似實施例19的方法製造標題化合物，但使用丙酮

(150)

替代環己酮。(LC/MS：R_t2.08，$[M+H]^+$245)。

實施例21

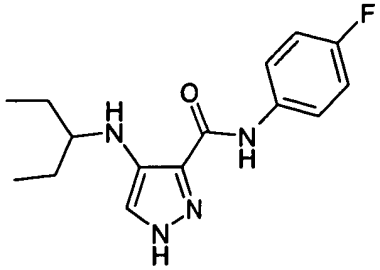
4-(2-羥基-1-甲基-乙胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺



以類似實施例19的方法製造標題化合物，但使用羥基丙酮替代環己酮。^{1}HNMR(400MHz，D6-DMSO)：9.9(1H，br s)，7.8(2H，dd)，7.3(1H，s)，7.15(2H，t)，5.15(1H，d)，4.7(1H，br s)，3.4(2H，m)，3.2(1H，m)，1.1(3H，d)。

實施例22

4-(1-乙基-丙胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

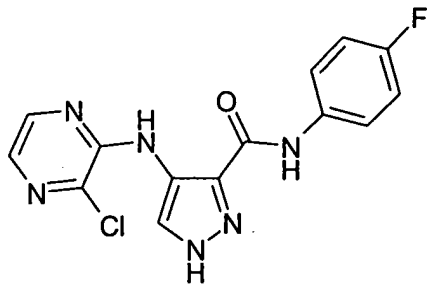


以類似實施例19的方法製造標題化合物，但使用3-戊酮替代環己酮。^{1}HNMR(400MHz，D6-DMSO)：

12.85(1h，br s)，9.9(1H，br s)，7.8(2H，br t)，7.3(1H，s)，7.15(2H，t)，5.0(1H，d)，2.9(1H，br m)，1.5(4H，m)，3.2(1H，m)，0.9(6H，t)。

實施例23

4-(3-氯代-吡嗪-2-基胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

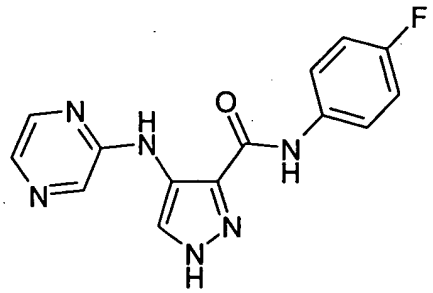


在 CEM Discover™ 微波合成器中在150℃(50W)下將把4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺(50mg；0.23mmol)及2，3-二氯代吡嗪(140mg；0.92mmol)的混合物加熱20分鐘。以醋酸乙酯/己烷(1：3→1：2)洗提行快速管柱層離提純粗製的反應混合物。把含有產物的級份複合，蒸發，得白色固體狀標題化合物(15mg)。(LC/MS：R_t4.06[M+H]$^+$332)。

實施例24

4-(吡嗪-2-基胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

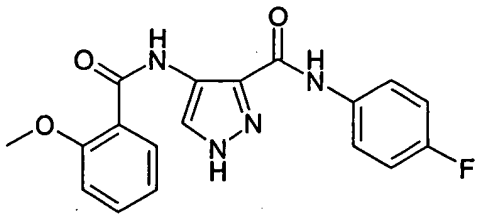
(152)



以類似實施例23的方法製造標題化合物，但使用2-氯代吡嗪替代2，3-二氯代吡嗪。(LC/MS：R_t3.28[M+H]$^+$ 299)。

實施例25

4-(2-甲氧基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

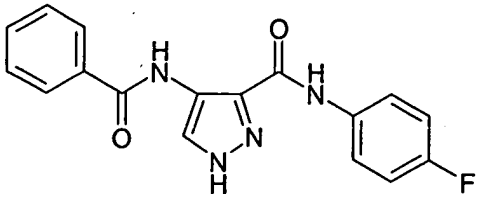


把2-甲氧基-苯甲酸(38mg；0.25mmol)加入4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺(50mg；0.23mmol)，EDC(53mg；0.27mmol)及HOBt(37mg；0.27mmol)之DMF(5ml)溶液中。在室溫下攪拌24小時。在減壓下除去溶劑。以製備性LC/MS提純殘渣，使含產物的級份蒸發，得略帶淡紅色的固體狀產物(12mg，15%)。(LC/MS：R_t4.00，[M+H]$^+$354.67)。

(153)

實施例26

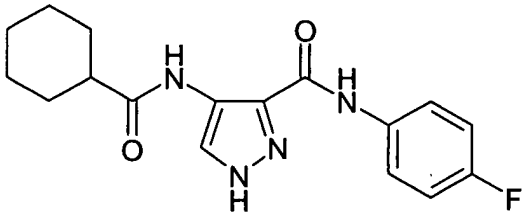
4-苯甲醯胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成



以類似實施例25的方法進行實驗，使用苯甲酸(31mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成淡紅色固體(26mg，35%)。(LC/MS：R_t3.96$[M+H]^+$324.65)。

實施例27

4-(環己烷羰基-胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成



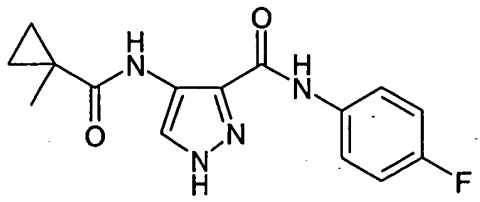
以類似實施例25的方法進行實驗，使用環己烷羧酸(32mg；0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成淡紅色固體(28mg，37%)。(LC/MS：R_t4.16$[M+H]^+$330.70)。

實施例28

4-[(1-甲基-環丙烷羰基)-胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯

(154)

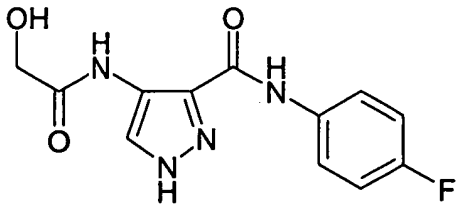
基)-醯胺之合成



以類似實施例25的方法進行實驗，使用1-甲基-環丙烷羧酸(25mg；0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成淡紅色固體(24mg，35%)。(LC/MS：R_t3.72$[M+H]^+$302.68)。

實施例29

4-(2-羥基-乙醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

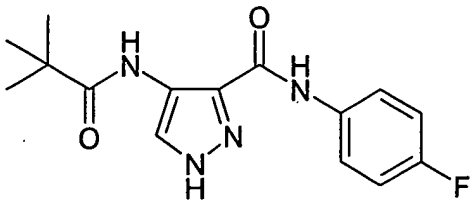


以類似實施例25的方法進行實驗，使用羥基醋酸(19mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成白色固體(26mg，41%)。(LC/MS：R_t2.65$[M+H]^+$278.61)。

實施例30

4-(2，2-二甲基-丙醯胺基)--1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

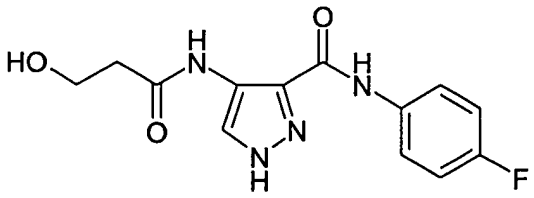
(155)



以類似實施例25的方法進行實驗，使用2，2-二甲基-丙酸(26mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成淡紅色固體(21mg，30%)。(LC/MS：R_t3.83[M+H]$^+$304.68)。

實施例31

4-(3-羥基-丙醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

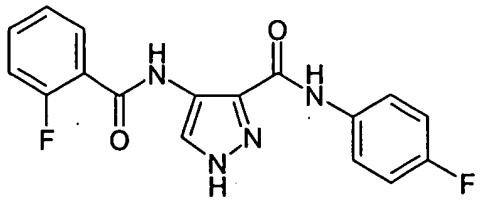


以類似實施例25的方法進行實驗，使用3-羥基-丙酸(75.1mg；0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成灰棕色固體(5mg，8%)。(LC/MS：R_t2.58[M+H]$^+$292.65)。

實施例32

4-(2-氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

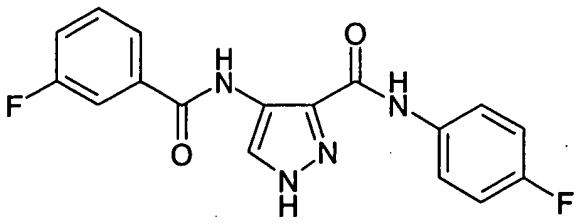
(156)



把2-氟代苯甲酸(36mg，0.25mmol)加入4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺(50mg，0.23mmol)，EDC(53mg，0.27mmol)及HOBt(37mg，0.27mmol)之DMSO(1ml)溶液中。在室溫下攪拌24小時，以製備性LC/MS提純。把含有產物的級份蒸發得白色固體狀產物(15mg，19%)。(LC/MS：R_t3.91[M+H]$^+$342.66)。

實施例33

4-(3-氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成



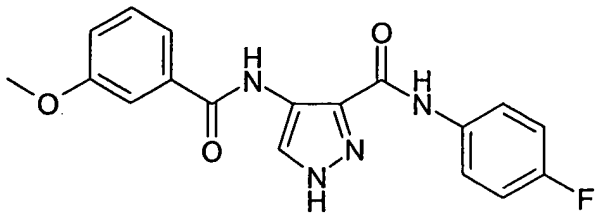
以類似實施例32的方式進行反應，使用3-氟代苯甲酸(36mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成白色固體(19mg，24%)。(LC/MS：R_t4.03[M+H]$^+$342.67)。

實施例34

4-(3-甲氧基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-

(157)

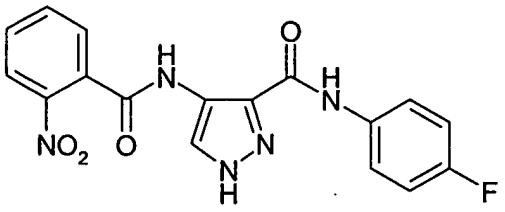
醯胺之合成



以類似實施例32的方法進行反應，使用3-甲氧基-苯甲酸(39mg；0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成白色固體(20mg，25%)。(LC/MS：R_t3.97[M+H]$^+$354.68)。

實施例35

4-(2-硝基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

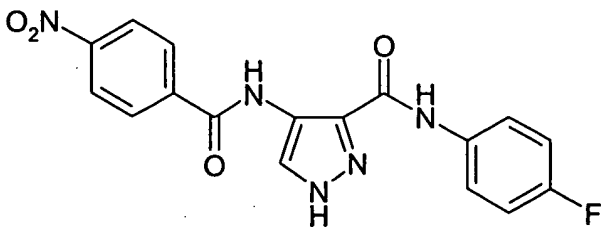


以類似實施例32的方法進行反應，使用2-硝基苯甲酸(43mg；0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成白色固體(17mg，20%)。(LC/MS：R_t3.67[M+H]$^+$369.66)。

實施例36

4-(4-硝基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

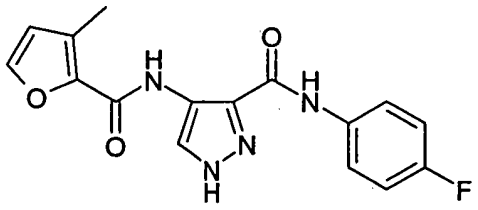
(158)



以類似實施例32的方式進行反應，使用4-硝基苯甲酸(43mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成白色固體(15mg，18%)。(LC/MS：R_t3.98[M+H]$^+$369.63)。

實施例37

4-[(3-甲基-呋喃-2-羰基)-胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

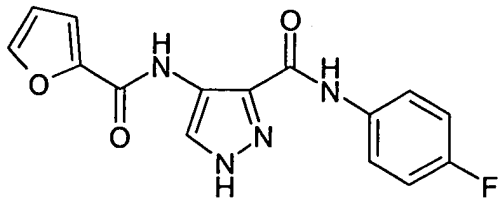


以類似實施例32的方式進行反應，使用3-甲基-2-呋喃羧酸(32mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成白色固體(15mg，20%)。(LC/MS：R_t3.86[M+H]$^+$328.68)。

實施例38

4-[(呋喃-2-羰基)-胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

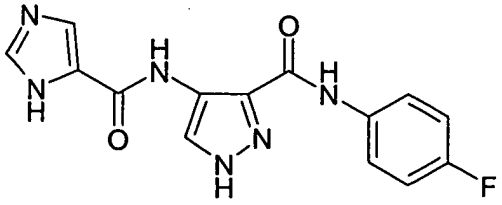
(159)



以類似實施例32的方式進行反應，使用2-呋喃羧酸(29mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成白色固體(18mg，25%)。(LC/MS：R_t3.56[M+H]$^+$314.64)。

實施例39

4-[(3H-咪唑-4-羰基)-胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

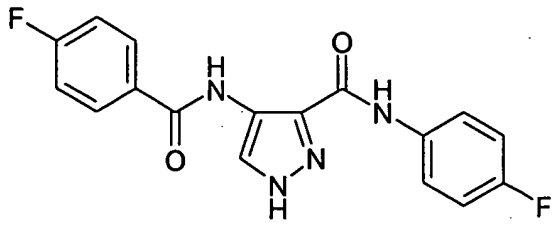


以類似實施例32的方式進行反應，使用1H-咪唑-4-羧酸(29mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成白色固體(16mg，22%)。(LC/MS：R_t2.59[M+H]$^+$314.65)。

實施例40

4-(4-氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

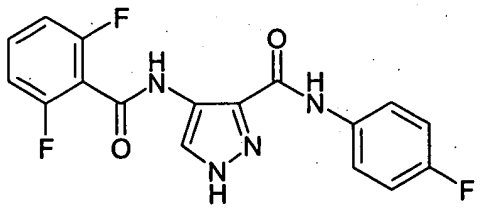
(160)



以類似實施例32的方式進行反應，使用4-氟代苯甲酸(36mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成淡黃色固體(23mg，29%)。(LC/MS：R_t4.00[M+H]$^+$342.67)。

實施例41

4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

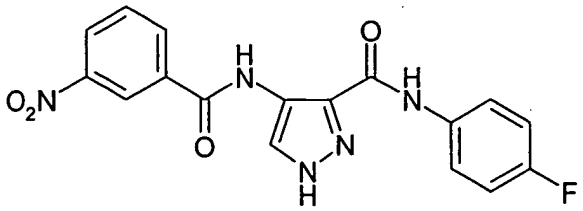


以類似實施例32的方式進行反應，使用2，6-二氟代苯甲酸(40mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成淡黃色固體(25mg，30%)。(LC/MS：R_t3.76[M+H]$^+$360.66)。

實施例42

4-(3-硝基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

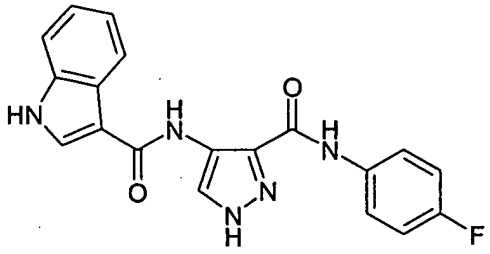
(161)



以類似實施例32的方式進行反應，使用3-硝基苯甲酸(43mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成淡黃色固體(15mg，18%)。(LC/MS：R_t3.94$[M+H]^+$369.65)。

實施例43

1H-吲哚-3-羧酸[3-(4-氟代-苯基胺基甲醯)-1H-吡唑-4-基]-醯胺之合成

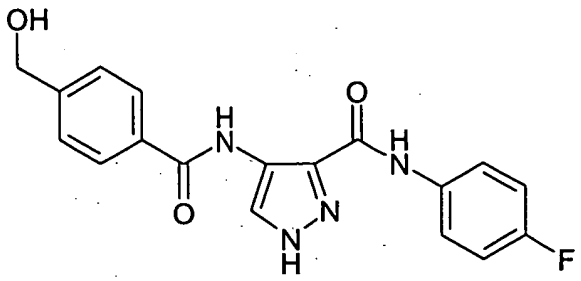


以類似實施例32的方式進行反應，使用吲哚-3-羧酸(41mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成鐵銹色固體(14mg，17%)。(LC/MS：R_t3.60$[M+H]^+$363.66)。

實施例44

4-(4-羥基甲基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

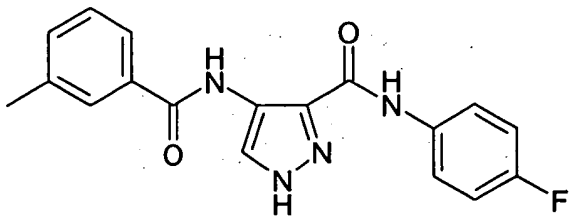
(162)



以類似實施例32的方式進行反應，使用4-羥基甲基苯甲酸(39mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成白色固體(19mg，23%)。(LC/MS：R_t3.12$[M+H]^+$354.68)。

實施例45

4-(3-甲基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

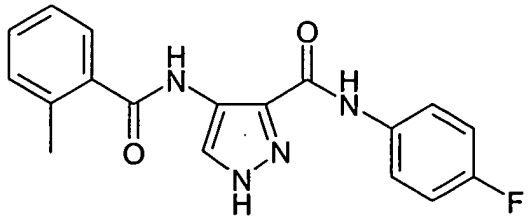


以類似實施例32的方式進行反應，使用3-甲基苯甲酸(35mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成非純白色固體(21mg，27%)。(LC/MS：R_t4.13$[M+H]^+$338.71)。

實施例46

4-(2-甲基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

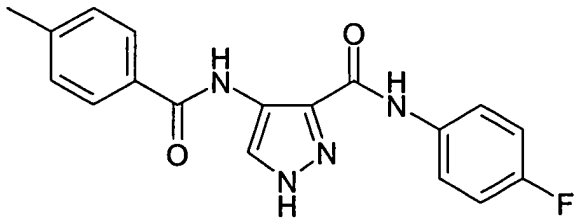
(163)



以類似實施例32的方式進行反應，使用2-甲基苯甲酸(35mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成非純白色固體(20mg，26%)。(LC/MS：R_t4.05$[M+H]^+$338.69)。

實施例47

4-(4-甲基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

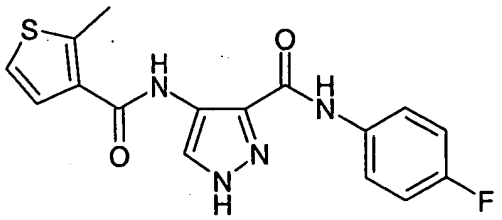


以類似實施例32的方式進行反應，使用4-甲基苯甲酸(35mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成非純白色固體(19mg，24%)。(LC/MS：R_t4.16$[M+H]^+$338.70)。

實施例48

4-[(2-甲基-噻吩-3-羰基)-胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

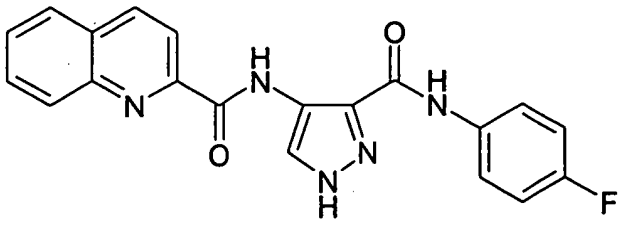
(164)



把2-甲基-3-噻吩羧酸(36mg，0.25mmol)加入4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺(實施例2B)(50mg，0.23mmol)，EDC(53mg，0.27mmol)及HOBt(37mg，0.27mmol)之DMSO(1ml)溶液中。在室溫下攪拌24小時。把反應混合物滴入水(30ml)中，過濾收集所得到的固體，以水沖洗，將水吸乾。得到米色固體(15mg，19%)。(LC/MS：R_t4.08$[M+H]^+$344.67)。

實施例49

喹啉-2-羧酸[3-(4-氟代-苯基胺基甲醯)-1H-吡唑-4-基]-醯胺之合成

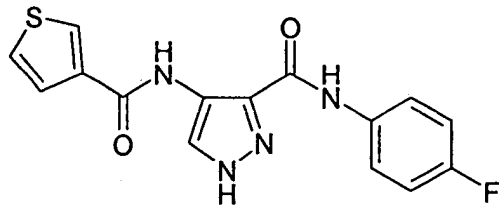


以類似實施例48的方式進行反應，使用喹哪啶酸(44mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成棕色固體(16mg，19%)。(LC/MS：R_t4.29$[M+H]^+$375.66)。

實施例50

(165)

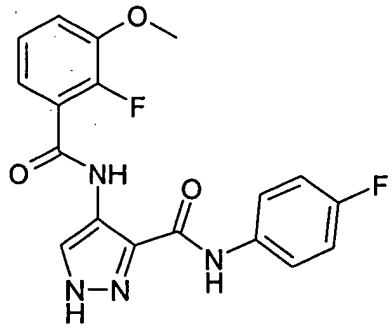
4-[(噻吩-3-羰基)-胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成



以類似實施例48的方式進行反應，使用噻吩-3-羧酸(33mg，0.25mmol)當起始的酸。產物被單離成米色固體(15mg，20%)。(LC/MS：R_t3.77[M+H]$^+$330.61)。

實施例51

4-(2-氟代-3-甲氧基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成



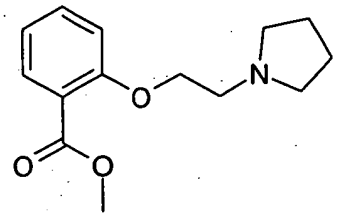
在室溫下在 DMSO(1.25ml)中把2-氟代-3-甲氧基苯甲酸(0.047g，0.28mmol)，4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺(實施例2B)(0.055g，0.25mmol)，EDC(0.58g，0.30mmol)及 HOBt(0.041g，0.30mmol)攪拌5小時。把反應混合物倒入水(30ml)中。過濾收集所得到的固體，在真空

爐中乾燥，得灰色固體狀標題化合物(0.058g，63%)。(LC/MS：R_t3.99[MH]$^+$372.98)。

實施例52

4-[2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醯胺基]-1H-吡唑-3-羧酸-4-氟代苯基醯胺之合成

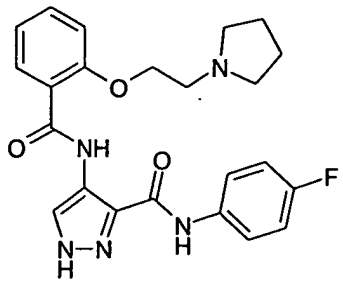
52A 2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯



把偶氮羧酸二異丙酯(0.404g，2mmol)滴入三苯膦(0.524g，2mmol)之 THF(10ml)溶液中。滴入水楊酸甲酯(0.304g，2mmol)，在室溫下攪拌1小時。滴入1，2-羥基乙基吡咯烷(0.230g，2mmol)，在室溫下攪拌1.5小時。在真空中濃縮，以己烷：醋酸乙酯(5：1，1：1)，醋酸乙酯：甲醇(4：1)洗提行快速管柱層離，得澄清黃色油體狀產物(0.104g，21%)。(LC/MS：R_t0.69，1.62，[M+H]$^+$250.02)。

52B 4-[2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲醯胺基]-1H-吡唑-3-羧酸4-氟代苯基醯胺

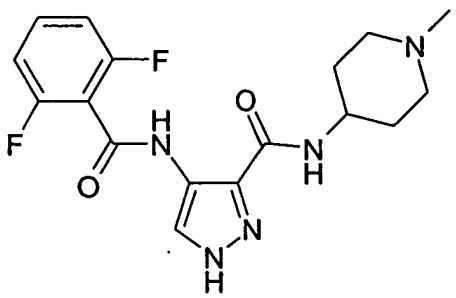
(167)



以2M 氫氧化鈉水溶液(20ml)及水(20ml)處理2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯(0.104g，0.42mmol)。在室溫下攪拌20小時，在真空中濃縮，與甲苯(3x5ml)共沸。加入水(50ml)，以1M 鹽酸使混合物酸化至 pH5。在真空中濃縮，與甲苯(3x5ml)共沸，得白色固體，把固體與4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺(實施例2B)(0.055g，0.25mmol)，EDC(0.058g，0.3mmol)及HOBt(0.041g，0.3mmol)複合，在室溫下在 DMSO(3ml)中攪拌20小時。把反應混合物倒入水(30ml)中，過濾收集所得到的固體，在真空爐中乾燥，得灰色固體狀標題化合物(0.015g，14%)。(LC/MS：R_t2.18[MH]$^+$438.06)。

實施例53

4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基)-醯胺之合成

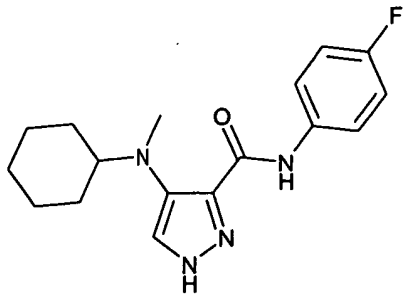


(168)

在週遭溫度下把4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(134mg，0.50mmol)，4-胺基-N-甲基哌啶(50.0μl，0.45mmol)，EDAC(104mg，0.54mmol)及HOBt(73.0mg，0.54mmol)之DMF(3ml)溶液的混合物攪拌16小時。在真空中濃縮，使殘渣溶於醋酸乙酯中，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽溶液沖洗。以硫酸鎂乾燥有機的部份，在真空中濃縮有機的部份，得白色固體狀4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(1-甲基-哌啶烷-4-基)-醯胺(113mg，69%)。(LC/MS：R_t2.52[M+H]$^+$364.19)。

實施例54

4-(環己基-甲基-胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺之合成

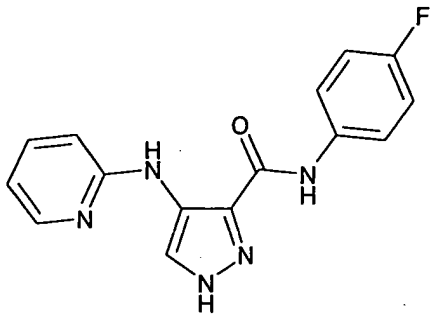


以類似實施例19的化合物的方式製造此化合物，先使用環己酮，後使用甲醛行連續的還原胺化作用。(LC/MS：R_t2.77[MH]$^+$316.71)。

實施例55

(169)

4-(吡啶-2-基胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



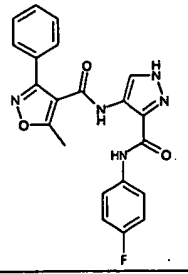
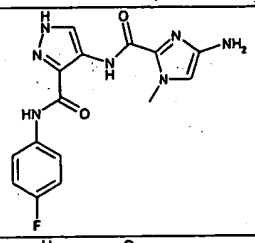
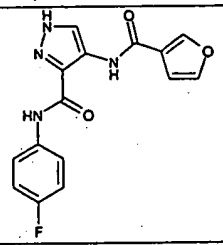
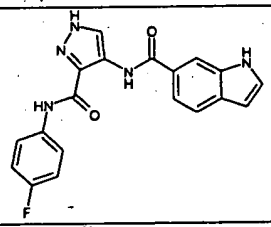
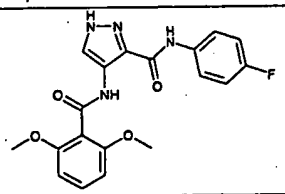
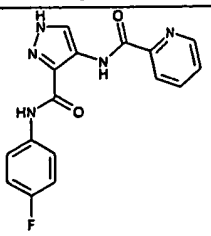
以類似實施例23之化合物的方式製造標題化合物。(LC/MS：R_t2.07[MH]$^+$298.03)。

實施例56-81

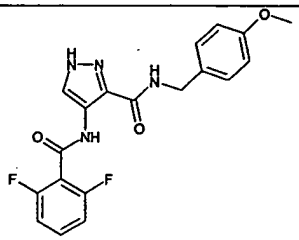
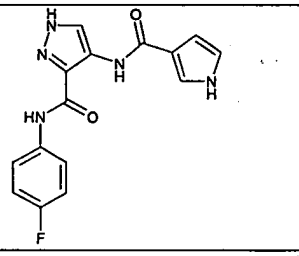
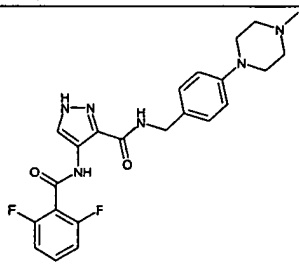
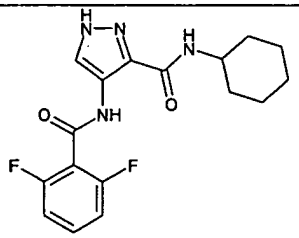
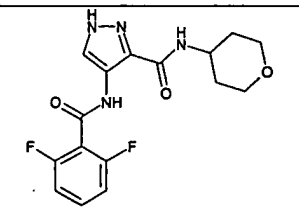
在表3中被陳述的化合物係利用下列方式被製造：遵循在前面的實施例或其之類似的方法中所描述的步驟，或使用在上面的實施例及精於此藝的人士所熟悉的合成方法中所描述的化合物進行化學變化。

(170)

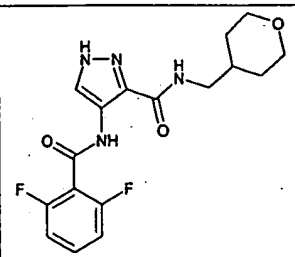
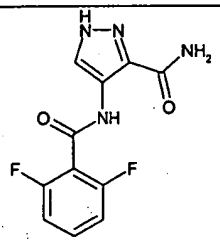
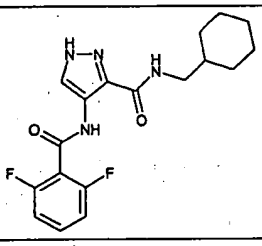
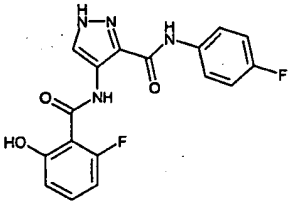
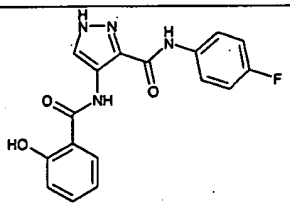
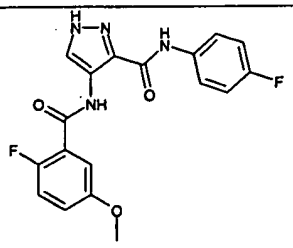
表 3

實施例編號	結構式	使用類似下列實施例的方式製造	與下列實施例的差異?	LCMS
56		4		R_t 3.20 min $[M+H]^+$ 406.07
57		4	如在實施例82中所描述的方式以TFA去除第三丁氧羰基保護基團	R_t 2.35 min m/z 343.72
58		4	使用DMSO替代DMF當溶劑	R_t 3.51 min m/z 314.62
59		4	使用DMSO替代DMF當溶劑	R_t 3.79 min m/z 363.67
60		48	以醋酸乙酯:石油醚洗提行管柱層離提純	R_t 3.68 min m/z 384.69
61		48	以醋酸乙酯:石油醚洗提行管柱層離提純	R_t 3.61 min m/z 326.10

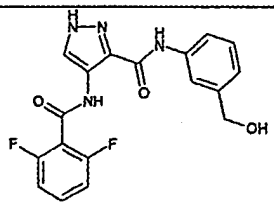
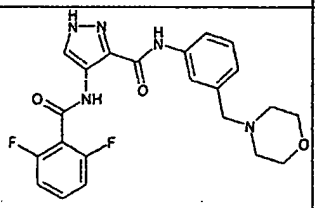
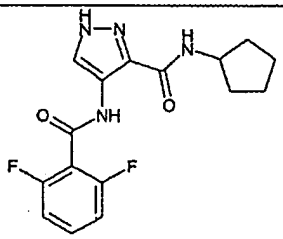
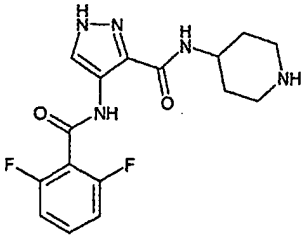
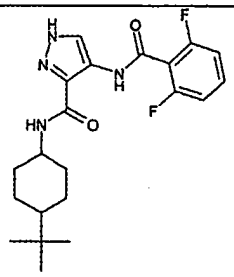
(171)

實施例編號	結構式	使用類似下列實施例的方式製造	以下列實施例的差異?	LCMS
62		48	以醋酸乙酯:石油醚洗提行管柱層離提純	R_t 3.51 min m/z 387.11
63		48		R_t 3.11 min m/z 313.65
64		48	以醋酸乙酯:石油醚洗提行管柱層離提純	R_t 2.20 min m/z 455.19
65		53		R_t 3.95 min m/z 349.09
66		48	以醋酸乙酯:石油醚洗提行管柱層離提純	R_t 2.39 min m/z 351.07

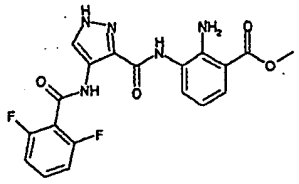
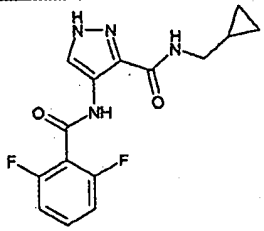
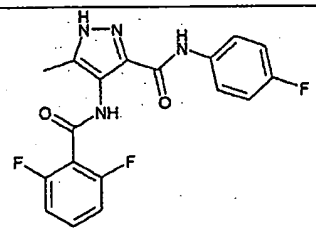
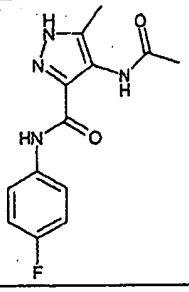
(172)

實施例編號	結構式	使用類似下列實施例的方式製造	以下列實施例的差異?	LCMS
67		48	以醋酸乙酯:石油醚洗提行管柱層離提純	R_t 2.83 min m/z 365.13
68		以TFA-苯甲醚從如實施例62的化合物除去PMB基團		R_t 2.10 min m/z 266.97
69		48	使DMF替代DMSO當溶劑	R_t 3.22 min m/z 363.10
70		48		R_t 4.48 min m/z 358.96
71		48		R_t 3.93 min m/z 340.96
72		48		R_t 4.11 min m/z 373.01

(173)

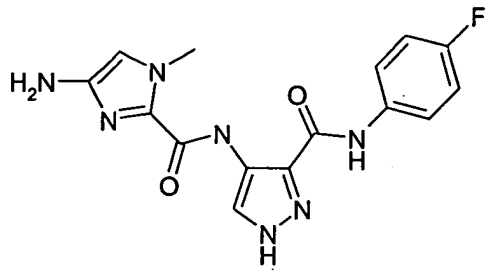
實施例編號	結構式	使用類似下列實施例的方式製造	以下列實施例的差異?	LCMS
73		48	使用DMF替代DMSO當溶劑	R_t 2.56 min m/z 373.05
74		如實施例73的方式先後以氧化還原胺化作用製得		R_t 1.99 min m/z 442.09
75		53	以DCM:MeOH (1:0 至19:1) 洗提行管柱層離提純	R_t 3.65 min m/z 335.03
76		25	以管柱層離提純以飽和醋酸乙酯/鹽酸除去第三丁氧羰基	R_t 1.57 min m/z 350.10
77		53		R_t 5.05 min m/z 405.14

(174)

實施例編號	結構式	使用類似下列實施例的方式製造	與下列實施例的差異?	LCMS
78		53		R_t 2.87 min m/z 416.07
79		53	以醋酸乙酯:石油醚(1:1)洗提行管柱層離提純	R_t 3.41 min m/z 321.03
80		2A, 2B & 53	把商業上可取得的5-甲基-吡唑-1H-3-羧酸當成起始物使用。 以醋酸乙酯:己烷(1:3至1:1)洗提行管柱層離提純	R_t 3.42 min m/z 375.05
81		2C	以醋酸乙酯:己烷(1:1至1:0)洗提行管柱層離提純	R_t 2.37 min m/z 277.04

實施例82

4-[(4-胺基-1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)-胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



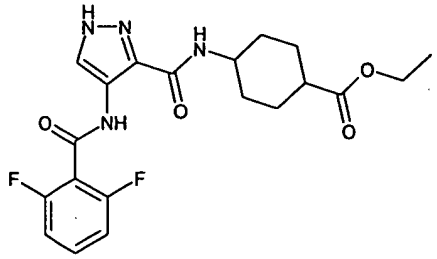
把三氟醋酸(200μl)加入經攪拌的{2-[3-(4-氟代-苯基胺基甲醯)-1H-吡唑-4-基胺基甲醯]-1-甲基-1H-咪唑-4-基}-胺基甲酸第三丁酯(30mg)之二氯甲烷(5ml)懸浮液中，在室溫下攪拌2小時。把溶劑蒸發，接著以甲苯(2x10ml)再次蒸發。把殘渣與乙醚研磨，過濾收集所得到的固體。以乙醚沖洗固體，在真空中乾燥，得非純白色固體狀4-[(4-胺基-1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)-胺基]-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺(15mg)。(LC/MS：$[M+H]^+$3343.72)。

實施例83

4-{[4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-咪唑-3-羰基]-胺基}-環己烷羧酸之合成

83A 4-{[4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羰基]-胺基}-環己烷羧酸乙酯

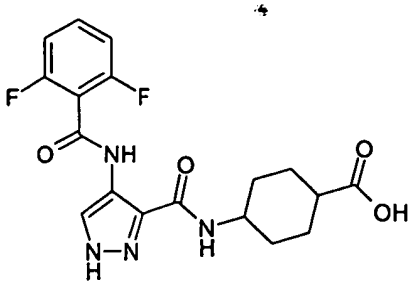
(176)



把亞硫醯氯(0.32ml，4.40mmol)徐徐加入4-胺基環己烷羧酸(572mg，4.00mmol)之乙醇(10ml)混合物中，在週遭溫度下攪拌16小時。在真空中濃縮，把殘渣與甲苯共沸，得淡白色固體狀對應的乙酯(650mg)。

在週遭溫度下把乙酯(103mg，0.60mmol)，4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(134mg，0.50mmol)，EDC(115mg，0.60mmol)及 HOBt(81mg，0.60mmol)之DMF(5ml)混合物攪拌16小時。在真空中濃縮，使殘渣溶於醋酸乙酯中，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液，水及鹽水沖洗。以硫酸鎂乾燥有機的部份，在真空中濃縮，得4-{[4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羰基]-胺基}-環己烷羧酸乙酯(112mg)。

83B 4-{[4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羰基]-胺基}-環己烷羧酸



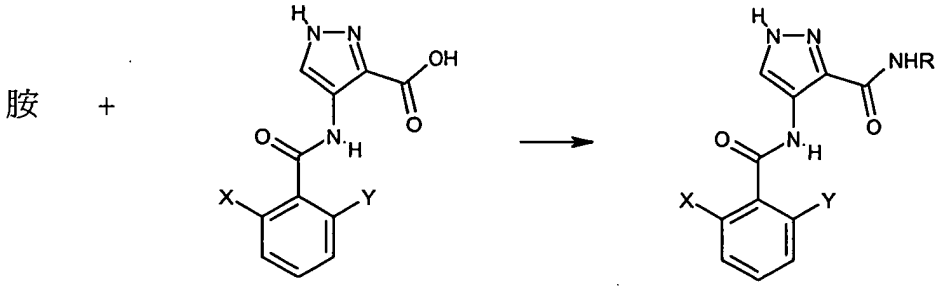
(177)

在週遭溫度下把酯(45mg)(來自83A)之甲醇(2.5ml)及2M 氫氧化鈉水溶液(2.5ml)混合物攪拌16小時。在真空中去除揮發物，加入水(10ml)，以1M 鹽酸酸化至 pH5。過濾收集所形成的沈澱物，以醋酸乙酯/甲醇(1：0-9：1)行管柱層離提純，得白色固體狀4-{[4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羰酸]-胺基}-環己烷羧酸(11mg)及順式/反式異構物的混合物。(LC/MS：R_t2.78 及 2.96$[M+H]^+$393.09)。

實施例84-152

泛用步驟 A

由吡唑羧酸製造醯胺

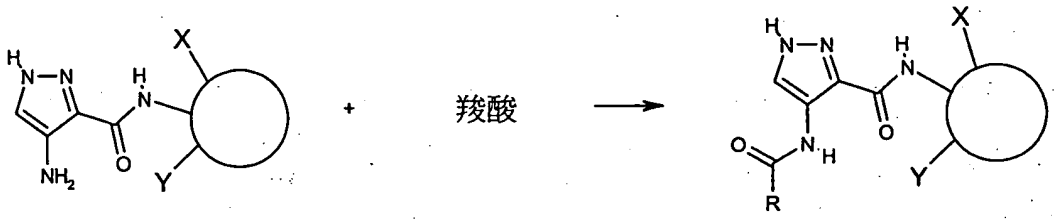


在週遭溫度下把合適的苯甲醯胺基-1H-吡唑-3-羧酸(0.50mmol)，EDAC(104mg，0.54mmol)，HOBt(73.0mg，0.54mmol)及對應的胺(0.45mmol)之 DMF(3ml)混合物攪拌16小時。在真空中濃縮，使殘渣溶於醋酸乙酯中，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液，水及鹽水沖洗。以硫酸鈉乾燥有機的部份，在真空中濃縮，得所需的產物。

(178)

泛用步驟 B

由胺基吡唑製造醯胺



把對應的羧酸(0.25mmol)加入經攪拌的合適的4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸醯胺(0.23mmol)，EDAC(52mg，0.27mmol)及HOBt(37mg，0.27mmol)之N，N-二甲替甲醯胺(5ml)溶液中，在室溫下靜置一整夜。蒸發，以製備性LC/MS提純殘渣，得產物。

泛用步驟 C

把第三丁氧羰基去除使哌啶環的氮去保護

以飽和醋酸乙酯/鹽酸處理步驟A或步驟B的產物(含有哌啶基團，而該哌啶基團帶有N-第三丁氧羰基(t-Boc)保護基)(40mg，在室溫下攪拌1小時。過濾出沈澱的固體，以乙醚沖洗，乾燥，得產物(25mg)。(LC/MS：$[M+H]^+$364)。

步驟 L

製造胺起始物

下面的方法被用來製造下面的胺類：

(179)

4-硫代嗎啉-4-基-環己胺；

4-(1，1-二酮基-硫代嗎啉-4-基)-環己胺；

N-(四氫-吡喃-4-基)-環己烷-1，4-二胺；

4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-環己胺；

1'-甲基-[1，4']聯哌啶基-4-基胺；

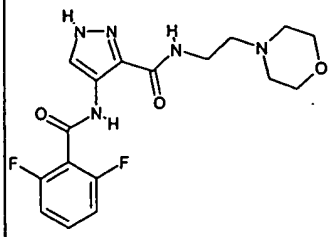
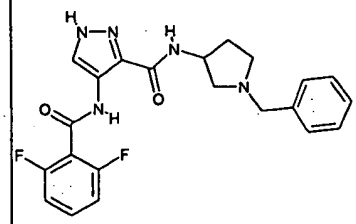
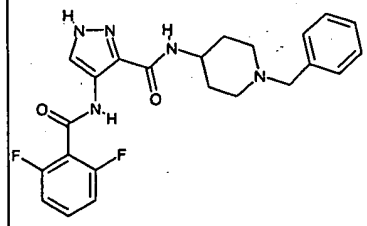
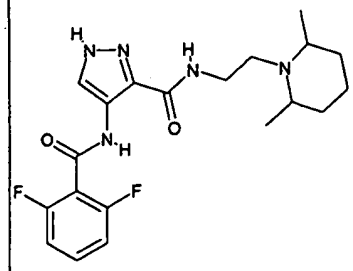
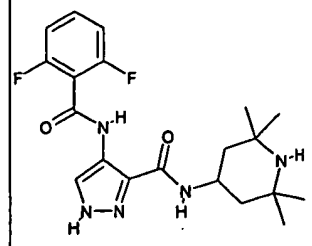
4-嗎啉-4-基-環己胺。

以合適的胺(例如硫代嗎啉(0.236g，2.3mmol)，三醋酸硼氫化鈉(0.715g，2.76mmol)及醋酸(0.182ml)處理 N-4-丁氧羰基-胺基環己酮(0.5g，2.3mmol)之 THF(10ml)溶液。在室溫下攪拌一整夜，以二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸鈉溶液沖洗。在硫酸鎂上乾燥有機層，蒸發，得白色固體，彼不被提純即在下一階段被使用。以飽和鹽酸/醋酸乙酯處理該白色固體，在室溫下攪拌1小時，蒸發成乾的，與甲苯被再次蒸發。所得到的胺被單離成鹽酸鹽。(LC/MS：R_t1.75$[M+H]^+$201)。

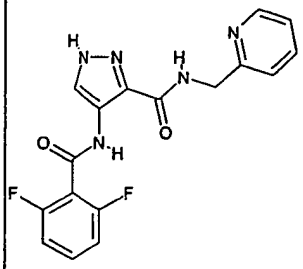
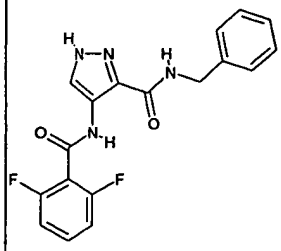
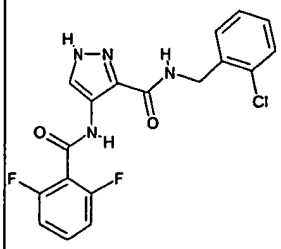
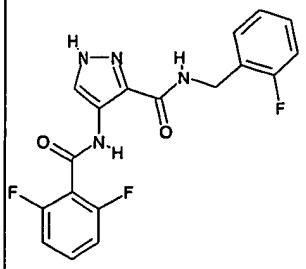
在表4中被陳述的化合物乃利用下面的泛用步驟 A，B，C 及 L(在被說明的地方被修飾)予以製造。

(180)

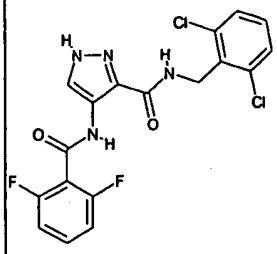
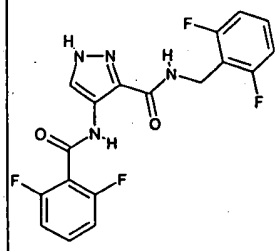
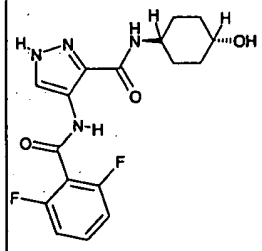
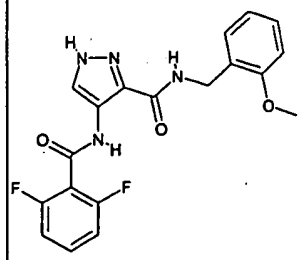
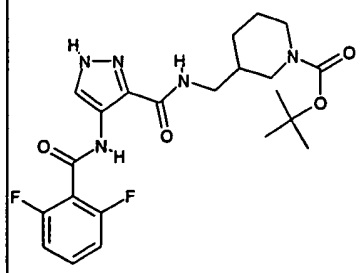
表 4

實施例編號		製造方法	LCMS
84		步驟A	$[M+H]^+$ 380 R_t 1.42
85		步驟A	$[M+H]^+$ 426 R_t 1.93
86		步驟A	$[M+H]^+$ 440 R_t 1.87
87		步驟A	$[M+H]^+$ 406 R_t 2.78
88		步驟A	$[M+H]^+$ 406 R_t 2.55

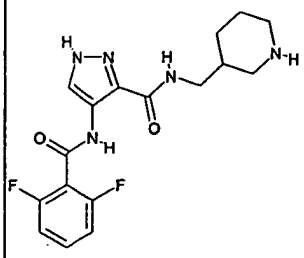
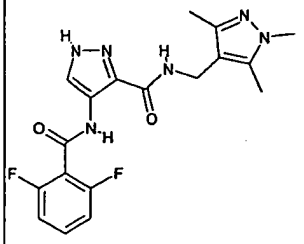
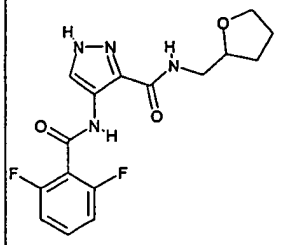
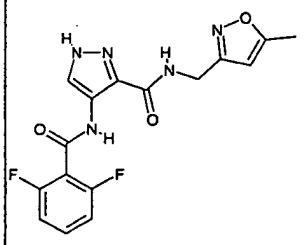
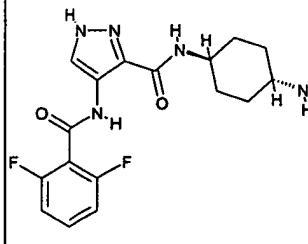
(181)

實施例編號		製造方法	LCMS
89		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 358 R_t 1.98
90		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 357 R_t 3.37
91		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 391 R_t 3.16
92		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 375 R_t 3.02

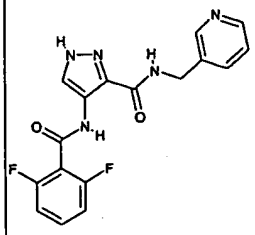
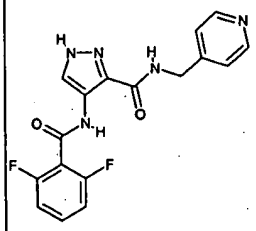
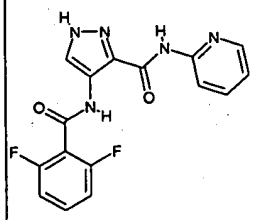
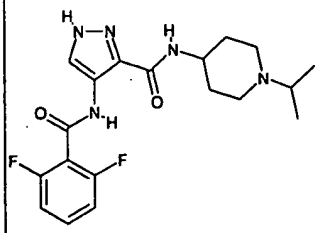
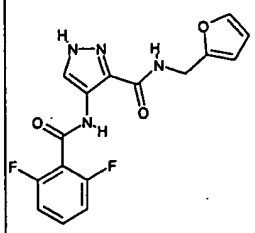
(182)

實施例編號		製造方法	LCMS
93		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 425 R_t 3.27
94		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 393 R_t 3.01
95		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 365 R_t 2.22
96		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 387 R_t 3.05
97		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 464 R_t 3.17

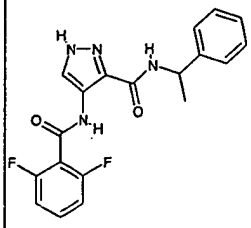
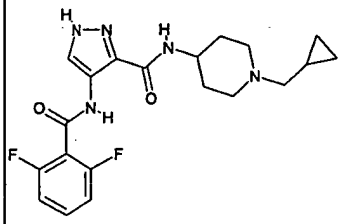
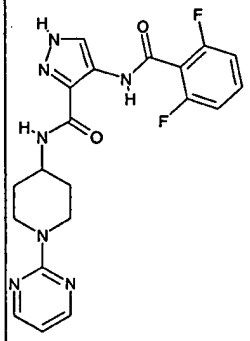
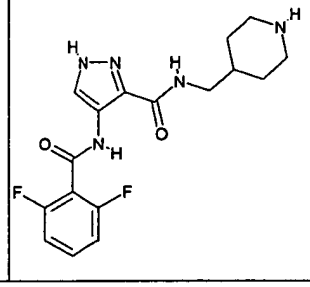
(183)

實施例編號		製造方法	LCMS
98		步驟C,使用如實施例97的產物當起始物	$[M+H]^+$ 364 R_t 1.76
99		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 389 R_t 2.36
100		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 351 R_t 2.55
101		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 362 R_t 2.63
102		步驟A 以DMSO替代DMF 依照步驟L製造起始的胺	$[M+H]^+$ 364 R_t 1.75

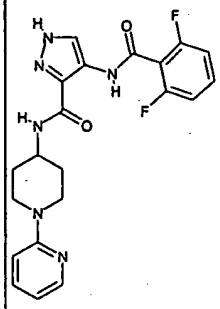
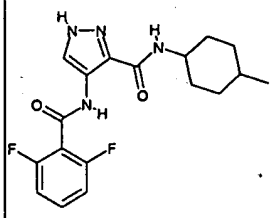
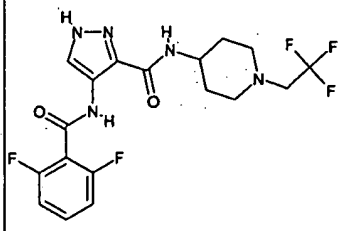
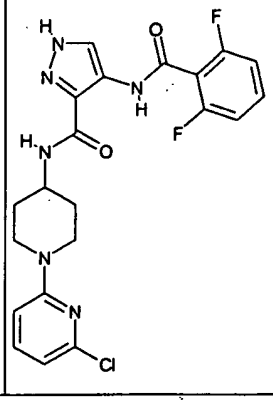
(184)

實施例編號		製造方法	LCMS
103		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 358 R_t3.2
104		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 358 R_t 1.77
105		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 344 R_t 2.71
106		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 392 R_t 2.57
107		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 347 R_t 2.8

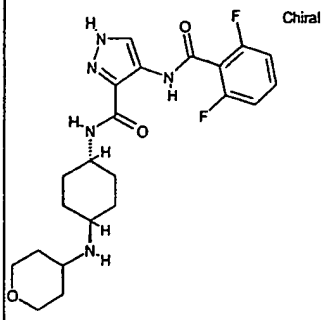
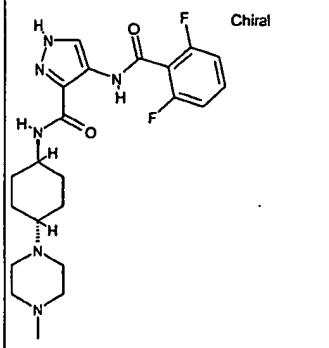
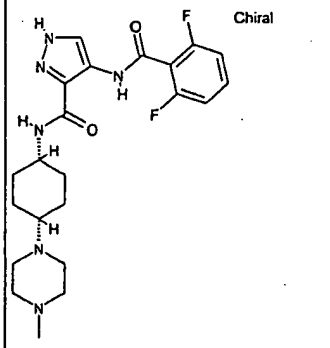
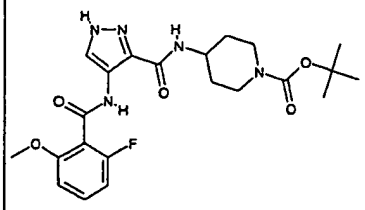
(185)

實施例編號		製造方法	LCMS
108		步驟A 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 371 R_t3.1
109		步驟A 三乙胺(1當量),以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 404 R_t 2.7
110		步驟A 三乙胺(2當量),以HOAt替代HOBt,以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 428 R_t 2.63
111		先步驟A,接著步驟C 三乙胺(2當量),以HOAt替代HOBt,以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 364 R_t 1.75

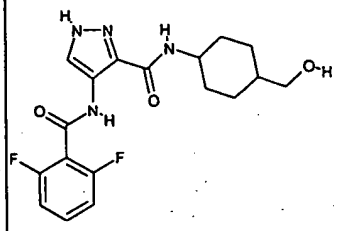
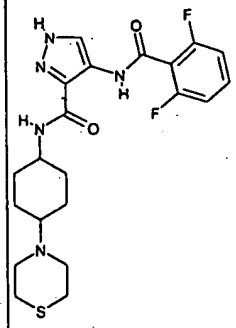
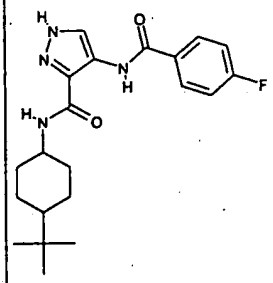
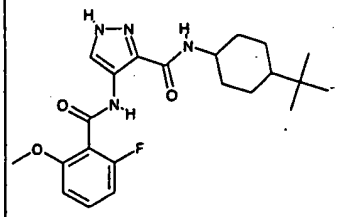
(186)

實施例編號		製造方法	LCMS
112		先步驟A 三乙胺(2當量),以HOAt替代HOBt,以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 427 R_t 2.71
113		先步驟A 以HOAt替代HOBt,以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 363 R_t 3.34
114		先步驟A 三乙胺(2當量),以HOAt替代HOBt,以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 432 R_t 2.63
115		步驟A	$[M+H]^+$ 461 R_t 3.3

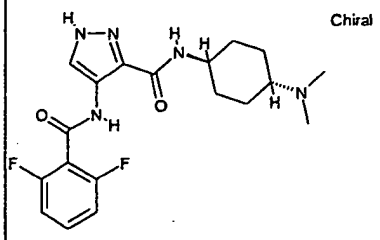
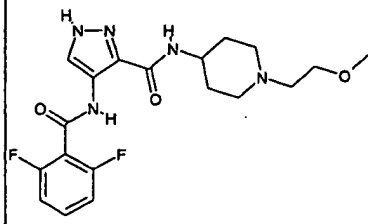
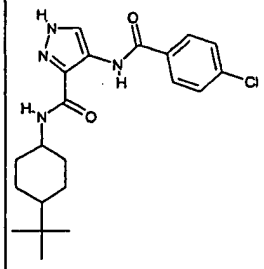
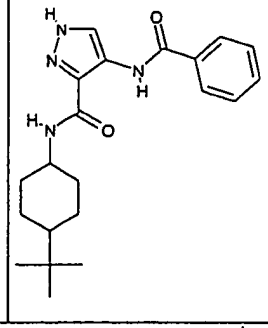
(187)

實施例編號		製造方法	LCMS
116		步驟A 以DMSO替代DMF, 三乙胺(2當量),依照 步驟L製造的起始的 胺	$[M+H]^+$ 448 R_t 1.87
117		步驟A 以DMSO替代DMF, 三乙胺(2當量),依照 步驟L製造的起始的 胺	$[M+H]^+$ 447 R_t 1.65
118		步驟A 以DMSO替代DMF, 三乙胺(2當量),依照 步驟L製造的起始的 胺	$[M+H]^+$ 447 R_t 1.72
119		步驟B	$[M+H]^+$ 462 R_t 2.97

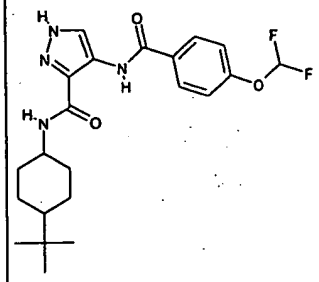
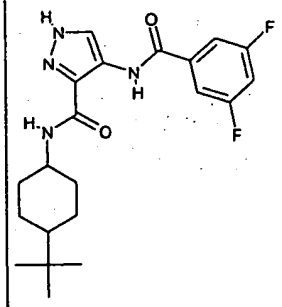
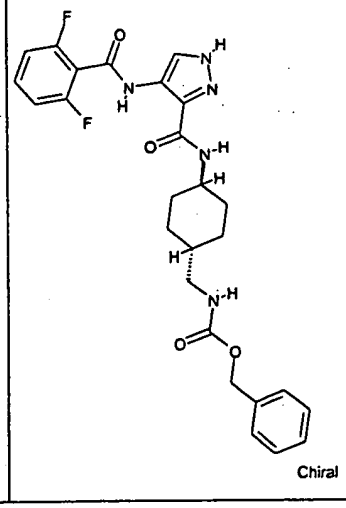
(188)

實施例編號		製造方法	LCMS
120		步驟A N-乙基-嗎啉(NEM) 2當量	$[M+H]^+$ 379 R_t 2.45
121		步驟A 以HOAt替代HOBt, 三乙胺(2當量),依照 步驟L製造的起始的 胺	$[M+H]^+$ 450 R_t 1.97
122		步驟B	$[M+H]^+$ 387 R_t 3.83
123		步驟B	$[M+H]^+$ 417 R_t 3.65

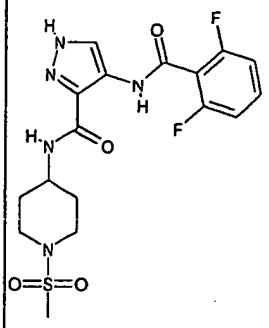
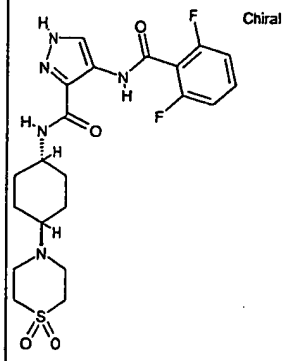
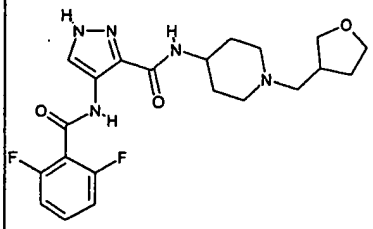
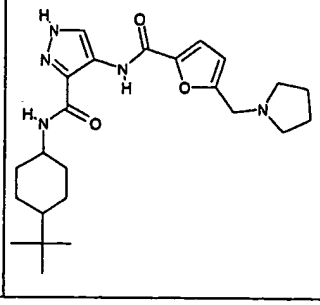
(189)

實施例編號		製造方法	LCMS
124		步驟A 以HOAt替代HOBt, 三乙胺(2當量)	$[M+H]^+$ 392 R_t 1.85
125		步驟A 以HOAt替代HOBt, 三乙胺(2當量)	$[M+H]^+$ 408 R_t 1.82
126		步驟B	$[M+H]^+$ 403 R_t 4.02
127		步驟B	$[M+H]^+$ 369 R_t 3.78

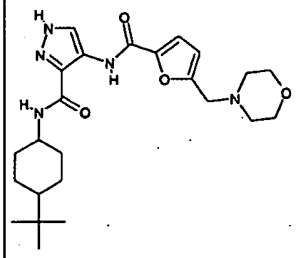
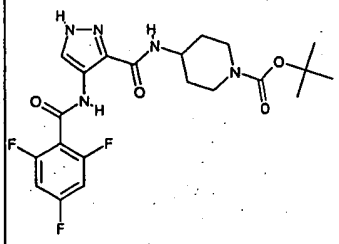
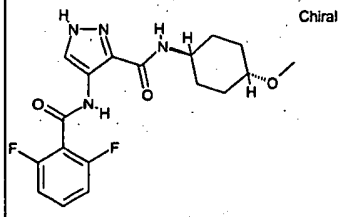
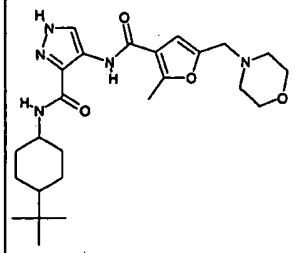
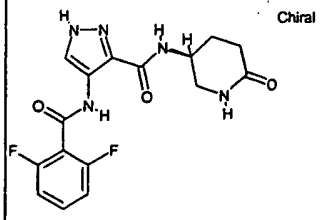
(190)

實施例編號		製造方法	LCMS
128		步驟B	$[M+H]^+$ 435 R_t 3.83
129		步驟B	$[M+H]^+$ 405 R_t 3.96
130		步驟A 以HOAt替代HOBt	$[M+H]^+$ 512 R_t 3.1

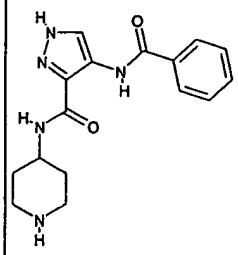
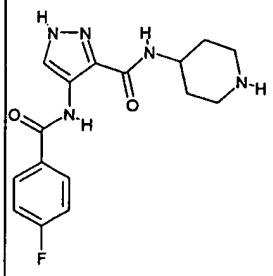
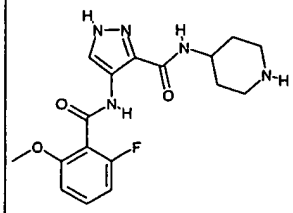
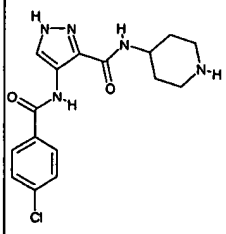
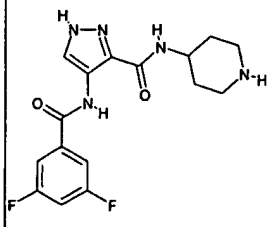
(191)

實施例編號		製造方法	LCMS
131		,步驟A 以HOAt替代HOBt,	$[M+H]^+$ 428 R_t2.45
132		步驟A 以HOAt替代HOBt, 三乙胺(2當量)。 在醯胺偶合步驟後 順式及反式異構物 分開依照步驟L製 造的起始的胺	$[M+H]^+$ 482 R_t1.96
133		步驟A 以HOAt替代HOBt, 以ＤＭＳＯ替代 ＤＭＦ	$[M+H]^+$ 434 R_t2.3
134		步驟Ｂ	$[M+H]^+$ 442 R_t 2.39

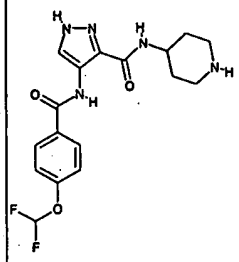
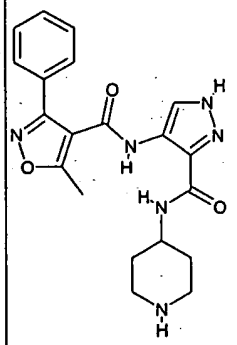
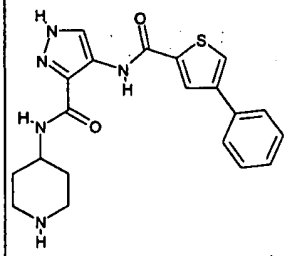
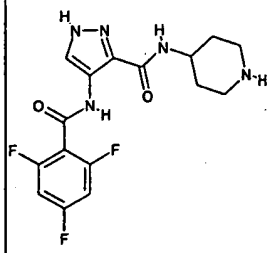
(192)

實施例編號		製造方法	LCMS
135		步驟B	$[M+H]^+$ 458 R_t 2.26
136		步驟B 以HOAt替代HOBt,	$[M+H]^+$ 468 R_t3.07
137		步驟A 三乙胺(2當量), 以HOAt替代HOBt,	$[M+H]^+$ 379 R_t2.6
138		步驟B	$[M+H]^+$ 472 R_t 2.40
139		步驟A 三乙胺(2當量), 以HOAt替代HOBt, 以DMSO替代DMF	$[M+H]^+$ 364 R_t2.1

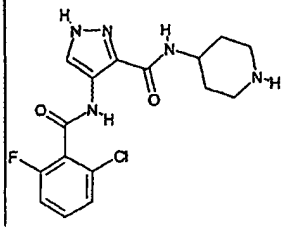
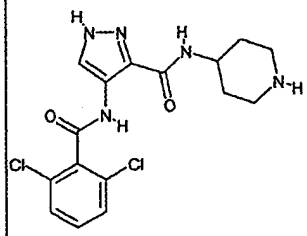
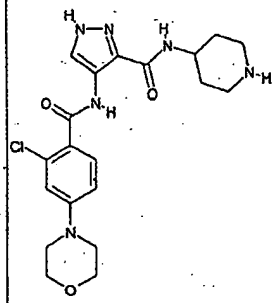
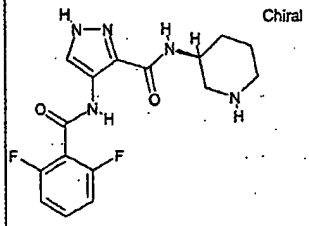
(193)

實施例編號		製造方法	LCMS
140		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 314 R_t 1.78
141		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 332 R_t 1.89
142		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 362 R_t 1.78
143		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 348 R_t 2.01
144		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 350 R_t 1.97

(194)

實施例編號		製造方法	LCMS
145		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 380 R_t 2.01
146		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 395 R_t 1.94
147		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 396 R_t 2.11
148		先步驟B,接著步驟C 以HOAt替代HOBt	$[M+H]^+$ 368 R_t1.76

(195)

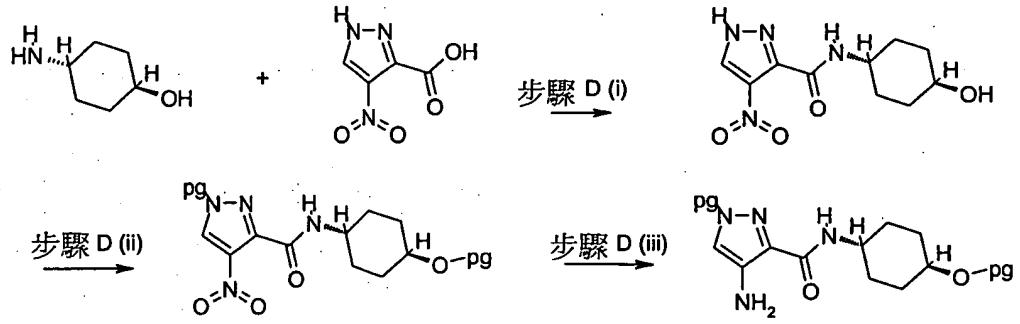
實施例編號		製造方法	LCMS
149		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 366 R_t 1.78
150		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 383 R_t 1.87
151		先步驟B,接著步驟C	$[M+H]^+$ 433 R_t 1.89
152		先步驟A接著步驟C 以HOAt替代HOBt	$[M+H]^+$ 350 R_t 1.76

(196)

實施例153-165

泛用步驟 D

製造受保護的4-胺基-吡唑-3-基羧酸4-羥基-環己醯胺



步驟 D(i)：

在週遭溫度下把4-硝基-3-吡唑羧酸(4.98g，31.7mmol)，反式4-胺基環己醇(3.65g，31.7mmol)，EDAC(6.68g，34.8mmol)及 HOBt(4.7g，34.8mmol)之DMF(120ml)混合物攪拌16小時。在真空中濃縮，使殘渣溶於二氯甲烷中，依序以5%檸檬酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水沖洗。產物大部份在檸檬酸沖洗洗液中被發現，以醋酸乙酯鹼化及萃取。在硫酸鎂上乾燥有機層，過濾，蒸發，得白色固體，把白色固體與三氯甲烷研磨，得4-硝基-1H-吡啶-3-羧酸4-羥基-環己醯胺(1.95g)(LC/MS：$R_{1.62}[M+H]^+$255)。

步驟 D(ii)：

導入四氫-吡喃-2-基保護基

(197)

以3，4-二氫-2H-吡喃(1.54ml，15.43mmol)及對甲苯磺酸一水合物(100mg)處理4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸4-羥基-環己醯胺(1.95g，7.67mmol)之 THF(50ml)及二氯甲烷(100ml)混合物的溶液。在室溫下攪拌一整夜，把過量的吡喃(0.9ml)加入使反應完全。以二氯甲烷使反應混合物稀釋，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水沖洗。在真空中濃縮，先後以己烷(2管柱長)、30%醋酸乙酯：己烷(10管柱長)、70%醋酸乙酯：己烷(10管柱長)洗提行Biotage管柱層離，得4-硝基-1-(四氫-吡喃-2-基-1H-吡唑-3-羧酸[4-四氫-吡喃-2-基氧基]-環己基)-醯胺(1.25gt)。(LC/MS：R_t2.97$[M+H]^+$423)。

步驟 D(III)：

在室溫及加壓下以10%鈀/活性碳(30mg)處理4-硝基-1-(四氫-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸[4-四氫-吡喃-2-基氧基]-環己基]-醯胺(0.3g；0.71mmol)之甲醇(25ml)溶液，接著氫化一整夜。過濾去除觸媒，以甲醇沖洗3次。蒸發濾液，得所需的產物(0.264g)。(LC/MS：R_t2.39$[M+H]^+$393)。

泛用步驟 E

去除四氫吡喃-2-基保護基的步驟

把對甲苯磺酸水合物(90mg，0.46mmol)加入4-(2-甲氧基-苯甲醯胺基)-1-(四氫-吡喃-2-基-1H-吡啶-3-羧酸[4-(

(198)

四氫-吡喃-2-基氧基)-環己基]-醯胺(0.125g，0.23mmol)之乙醇(10ml)懸浮液中。在70℃下加熱30分鐘。以醋酸乙酯稀釋，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液，水及鹽水沖洗。在真空中濃縮，得白色固體，彼含有痕量的對甲苯磺酸水合物。使固體溶於醋酸乙酯中，先後以1M 氫氧化鈉、鹽水沖洗。在真空中濃縮，將殘渣與乙醚/己烷研磨，得所需的產物(10mg)。(LC/MS：R_t2.29$[M+H]^+$359)。

泛用步驟 F

由4-胺基-吡唑-3-羧酸醯胺製造脲

把異氰酸苯酯(929mg，0.24mmol)加入4-胺基-1-(四氫-吡喃-2-基-1H-吡唑-3-羧酸[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-環己基]醯胺(80mg，0.2mmol)之甲苯(2ml)溶液中。在70℃下加熱1小時。以醋酸乙酯稀釋，依序以水及鹽水沖洗。在真空中濃縮，得黃色油體。該油體不進一步提純即被使用。(LC/MS：R_t2.28$[M+H]^+$344)。

泛用步驟 G

由4-胺基-吡唑基轉變成4-(嗎啉-4-羰基胺基)-吡唑基

在-10℃下把20%碳醯氯之甲苯溶液滴入4-胺基-1-(四氫-吡喃-2-基-1H-吡唑-3-羧酸[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-環己基]-醯胺(0.1g，0.255mmol)之二氯甲烷(5ml)溶液中。在-10℃下攪拌15分鐘，加入嗎啉(0.765mmol)。在室溫下加溫1小時，在室溫下攪拌一整夜。以二氯甲烷稀釋，依

序以飽和碳酸氫鈉及鹽水沖洗。在真空中濃縮，得黃色油體，彼不進一步提純即被使用。

(LC/MS：R_t1.68[M+H]$^+$338)。

泛用步驟 H

製造 N-氧化物類

把間氯代過苯甲酸(MCPBA)(3.6mg0.02mmol)加入實施例53之化合物(7.7mg，0.02mmol)之二氯甲烷(0.5ml)懸浮液中。在室溫下攪拌一整夜，蒸發。以製備性 LC/MS 提純殘渣。得所需的產物(3mg)。(LC/MS：R_t1.83[M+H]$^+$380)。

泛用步驟 I

去除羋氧羰基保護基

在室溫及加壓下以10%鈀/活性碳(20mg)處理實施例130之化合物(0.2g；0.39mmol)之醋酸乙酯(40ml)溶液，接著氫化3小時。過濾去除觸媒，以醋酸乙酯沖洗3次。蒸發濾液，先後以10%甲醇-二氯甲烷、20%甲醇-二氯甲烷行層離提純殘渣，得所需的產物(80mg)。(LC/MS：R_t1.88[M+H]$^+$378)。

泛用步驟 J

胺的甲磺醯化作用

先後把甲烷-磺醯氯(0.0045ml，0.058mmol)、Hunig

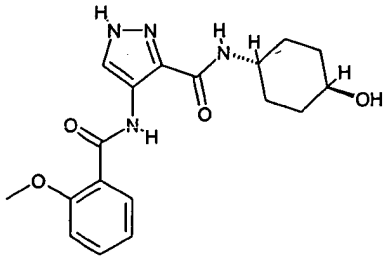
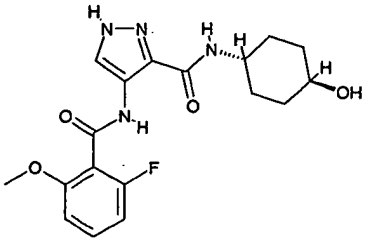
(200)

氏鹼(0.018ml，0.1mmol)加入實施例163之化合物(20mg，0.05mmol)之乙腈(3ml)溶液中。在室溫下攪拌2小時。蒸發。以製備性 LC/MS 提純殘渣，得所需的產物(8mg)。(LC/MS：R_t2.54$[M+H]^+$456)。

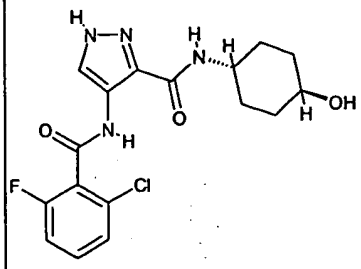
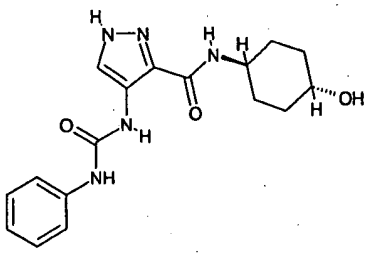
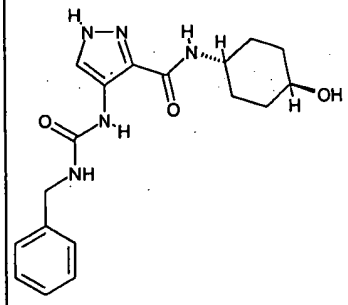
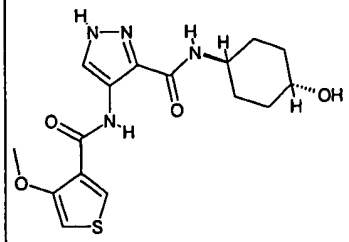
借助下面的步驟 A 至 L，在表5中所陳述的化合物被製造。

(201)

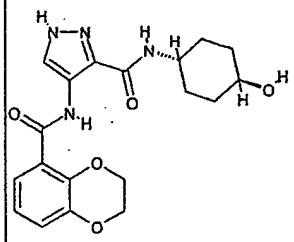
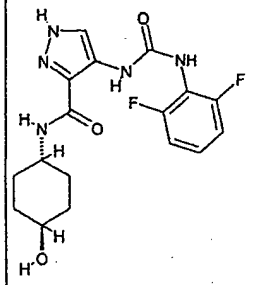
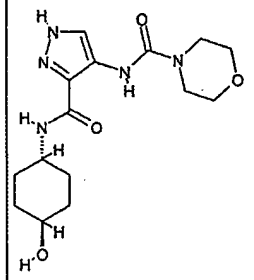
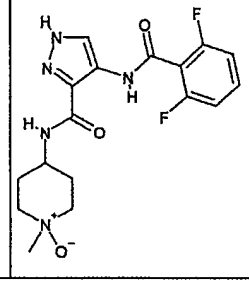
表 5

實施例編號		製造方法	LCMS
153		先後以步驟D,B,E製造 以HOAt替代HOBt, 以二氯甲烷替代DMF	$[M+H]^+$ 359 R_t 2.29
154		先後以步驟D,B,E製造 以HOAt替代HOBt, 以二氯甲烷替代DMF	$[M+H]^+$ 377 R_t 2.22

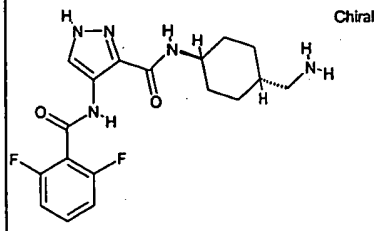
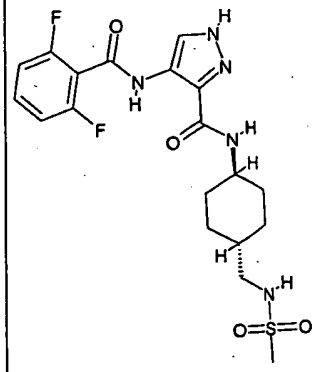
(202)

實施例編號		製造方法	LCMS
155		先後以步驟D,B,E製造 以HOAt替代HOBt, 以二氯甲烷替代DMF	$[M+H]^+$ 381 R_t 2.34
156		先後以步驟D,F,E製造	$[M+H]^+$ 344 R_t 2.28
157		先後以步驟D,F,E製造	$[M+H]^+$ 358 R_t 2.22
158		先後以步驟D,B,E製造 以HOAt替代HOBt, 以二氯甲烷替代DMF	$[M+H]^+$ 365 R_t 2.21

(203)

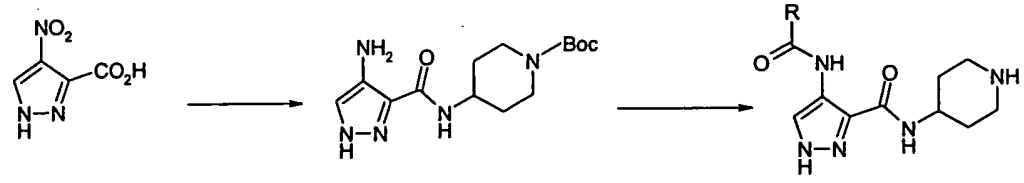
實施例編碼		製造方法	LCMS
159		先後以步驟D,B,E製造 以HOAt替代HOBt, 以二氯甲烷替代DMF	$[M+H]^+$ 387 R_t 2.29
160		先後以步驟D,F,E製造	$[M+H]^+$ 380 R_t 2.17
161		先後以步驟D G E製造	$[M+H]^+$ 338 R_t 1.68
162		步驟H	$[M+H]^+$ 380 R_t 1.83

(204)

實施例編號		製造方法	LCMS
163		以步驟A(以HOAt替代HOBt)製造,得實施例130之化合物,接著以步驟I製造	$[M+H]^+$ 378 R_t1.78
164		以步驟A(以HOAt替代HOBt)及I製造,得實施例163之化合物,接著以步驟J製造	$[M+H]^+$ 456 R_t2.54

泛用步驟 M

製成吡唑4-醯胺基團



把4-硝基吡唑-3-羧酸(7.3g；15.9mmol)加入經攪拌的4-胺基-1-丁氧羰基-哌啶(10.2mg；51mmol)，EDC(10.7g；55.8mmol)，及HOAt(55.8g；19.1mmol)之DMF(100ml)溶液中，在室溫下攪拌一整夜。在減壓下蒸發去除溶劑，把殘渣與水(250ml)研磨。過濾收集所得的淡黃色固體，以水沖洗，在真空下乾燥，得4-[(4-硝基-1H-吡唑-3-羰基)-

胺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(LC/MS：R_t2.50[M+H]$^+$340)。

在室溫及加壓下以10%鈀/活性碳(500mg)處理4-[(4-硝基-1H-吡唑-3-羰基)-胺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(13.05g)之乙醇/DMF(300ml/75ml)溶液，接著氫化一整夜。透過矽藻土過濾去除觸媒，蒸發濾液，連同甲苯再次蒸發。先後以醋酸乙酯、2%甲醇/醋酸乙酯、5%甲醇/醋酸乙酯洗提行快速管柱層離提純粗製的產物。使含有產物的級份複合，蒸發，得棕色泡沫體狀4-[(4-胺基-1H-吡唑-3-羰基)-胺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(8.78g)。

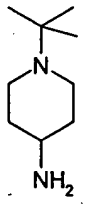
(LC/MS：R_t1.91[M+H]$^+$310)。

把對應的羧酸(0.25mmol)加入經攪拌的4-[(4-胺基-1H-吡唑-3-羰基)-胺基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(200mg；0.65mmol)、EDAC(150mg；0.78mmol)及HOBt(105mg；0.78mmol)之N，N-二甲替甲醯胺(5ml)溶液中，在室溫下靜置一整夜。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，過濾收集產物，在真空下乾燥。使被丁氧羰基保護的化合物溶於飽和鹽酸/醋酸乙酯中，在室溫下攪拌3小時。過濾收集產物，以乙醚沖洗，在真空下乾燥。

泛用步驟N

製造1-第三丁基-哌啶-4-基胺

(206)



步驟 N(i)

在室溫下在水浴中以使溫度保持在30℃以下的速率把甲基碘(15.5ml，0.25mol)加入1-乙基-4-酮基哌啶(25g，0.197mol)之丙酮(250ml)溶液中。過濾，以丙酮沖洗沈澱物，乾燥，得1-乙基-1-甲基-4-酮基哌啶鎓碘化物(45g)(LC/MS：R_t0.38$[M+H]^+$143)。

步驟 N(ii)

把1-乙基-1-甲基-4-酮基哌啶鎓碘化物(40g，0.148mol)及碳酸氫鈉(1.245g；0.014mol)之水(60ml)溶液加入第三丁基胺(78.2ml，0.74mol)之甲苯(400ml)溶液中。在78℃下加熱6小時，冷卻至周遭的溫度。分開各層，以醋酸乙酯沖洗含水層。使有機物複合，以鹽水沖洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，在真空中濃縮，得1-第三丁基-4-酮基哌啶(14g)(LC/MS：R_t0.39$[M+H]^+$156)。

步驟 N(iii)

在用遭溫度下把1-第三丁基-4-酮基哌啶(3.6g，23.1mmol)，苄基胺(5.1ml，46.8mmol)、醋酸(1.5ml)及三醋酸硼氫化鈉(7.38g，34.8mmol)的溶液攪拌2日。在真空中濃縮，使殘渣分佈於碳酸鉀及醋酸乙酯之外。以硫酸鈉

乾燥有機相，過濾，在真空中濃縮。以二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨(87/12/1)洗提行層離提純殘渣，得 N-苄基-1-第三丁基哌啶-4-胺(1.5g)(LC/MS：R_t0.45$[M+H]^+$247)。

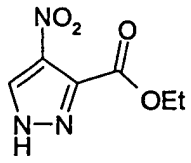
步驟 N(iv)

在 Parr 搖盪器中在50psi 下把 N-苄基-1-第三丁基哌啶-4-胺(1.56g)及10%鈀/活性碳(2g)之甲醇(250ml)溶液氫化16小時。過濾，在真空中濃縮，得1-第三丁基哌啶-4-胺(0.64g)(LC/MS：R_t02.31，無$[M+H]^+$)。

實施例165

合成4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸[5-氟代-2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-醯胺

165A.合成4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

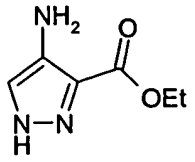


在週遭溫度下把亞硫醯氯(2.90ml，39.8mmol)徐徐加入4-硝基-3-吡唑羧酸(5.68g，36.2mmol)之乙醇(100ml)混合物中，攪拌48小時。在真空中濃縮，連同甲苯共沸乾燥，得白色固體狀4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(6.42g，96%)。(^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ

14.4(s，1H)，9.0(s，1H)，4.4(q，2H)，1.3(t，3H)。

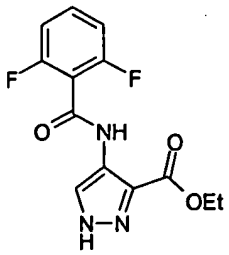
(208)

165B.合成4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



在氫氣氛下把4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(6.40g，34.6mmol)及10%鈀/活性碳(650mg)之乙醇(150ml)混合物攪拌20小時。透過矽藻土塞過濾，在真空中濃縮，連同甲苯共沸乾燥，得淡紅色固體4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(5.28g，98%)。(^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ 12.7(s，1H)，7.1(s，1H)，4.8(s，2H)，4.3(q，2H)，1.3(t，3H))。

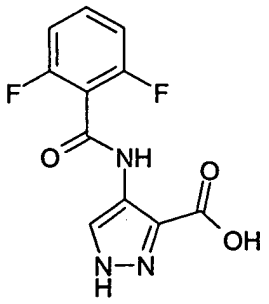
165C.合成4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



在周遭溫度下把2，6-二氟代苯甲酸(6.32g，40.0mmol)，4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(5.96g，38.4mmol)、EDC(8.83g，46.1mmol)及HOBt(6.23g，46.1mmol)之DMF(100ml)混合物攪拌6小時。在真空下濃

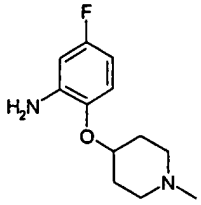
縮，加水，過濾收集固體，空氣乾燥，得4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯爲主要成份的混合物(15.3g)。(LC/MS：R_t3.11[M+H]$^+$295.99)。

165D.合成4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸



在周遭溫度下把4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(10.2g)之2M 氫氧化鈉水溶液/甲醇(1：1，250ml)的混合物攪拌14小時。在真空中去除揮發性物質，加水(300ml)，以1M 鹽酸酸化至 pH5。過濾收集沈澱物，連同甲苯共沸乾燥，得淡紅色固體4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(5.70g)。(LC/MS：R_t2.33[M+H]$^+$267.96)。

165E.合成5-氟代-2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基胺



(210)

使3，4-二硝基氟苯(1.86g，10mmol)及4-羥基-1-甲基哌啶(1.38g，12mmol)溶於 THF(20ml)中，在周遭溫度下攪拌，期間以少量多次的方式加入氫化鈉(在礦物油中60%分散，0.40g，10mmol)。攪拌1小時，在真空中濃縮，使殘渣分佈於醋酸乙酯及水二層，以鹽水沖洗有機相，以硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮。以5%甲醇/DCM 洗提行管柱層離提純殘渣，得黃色固體4-(3，4-二硝基-苯氧基)-1-甲基-哌啶及4-(4-氟代-2-硝基-苯氧基)-1-甲基-哌啶(1.76g，2：1)。

在氮氣氛下使混合物產物(0.562g)溶於 DMF(10ml)中。加入鈀/活性碳(10%，0.056g)，在氫氣氛下搖動40小時。過濾去除固體，在真空中使濾液濃縮，使殘渣溶於醋酸乙酯中，先後以飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水沖洗，以硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮，得棕色油體5-氟代-2(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯胺(0.049g，7%)。

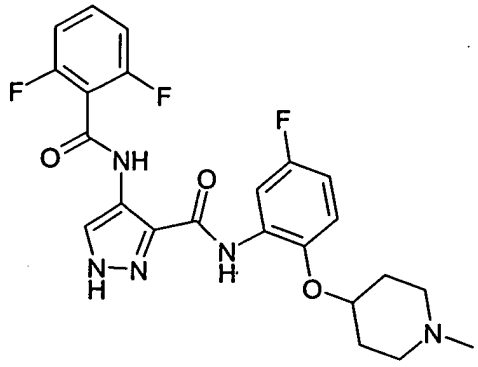
(^{1}H NMR(400MHz，MEODd$_4$) δ

6.6(m，2H)，6.4(m，1H)，4.3(m，1H)，2.7(m，2H)，

2.3(m，2H)，1.9(m，2H)，1.7(m，2H)。

165F.合成4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸[5-氟代-2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-醯胺

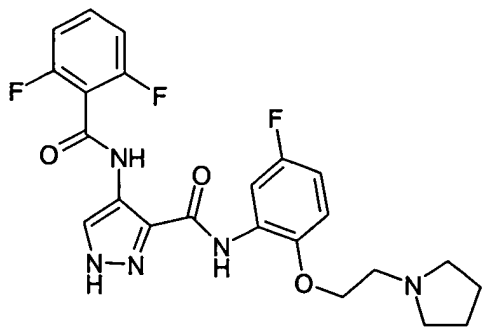
(211)



把5-氟代-2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)苯胺(0.049g，0.22mmol)及4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(0.053g，0.20mmol)、EDC(0.048g，0.25mmol)、HOBt(0.034g，0.25mmol)及DMF(1ml)複合，在周遭溫度下攪拌18小時。在真空中濃縮，以製備性LC/MS提純，得淺黃色固體4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸[5-氟代-2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-醯胺(0.010g，11%)。(LC/MS：R_t2.19$[M+H]^+$474.27)。

實施例166

合成4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸[5-氟代-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-醯胺



使3，4-二硝基氟苯(0.93g，5mmol)及1-(2-羥乙基吡

(212)

咯烷(0.69g，6mmol)溶於 THF(10ml)中，在周遭溫度下攪拌，期間以少量數次的方式加入氫化鈉(在礦物油中60%分散，0.24g，6mmol)。攪拌5小時，以醋酸乙酯稀釋，以水及鹽水沖洗經複合的有機物，以硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮。以5%甲醇/DCM 洗提行管柱層離提純殘渣，得橙色油體1-[2-(3，4-二硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷及1-[2-(4-氟代-2-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷(0.94g，1：1)。

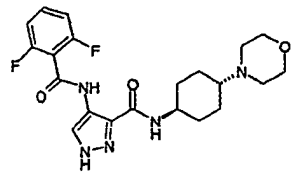
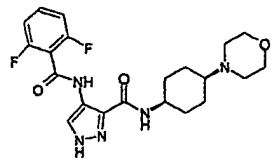
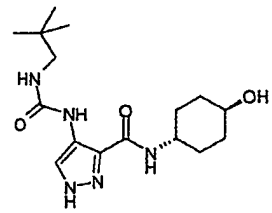
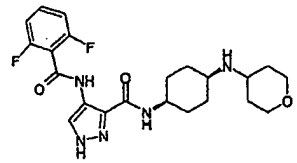
在氮氣氛下使混合物產物(0.281g)溶於 DMF(5ml)中。加入鈀/活性碳(10%，0.028g)，在氫氣氛下搖動20小時。過濾去除固體，在真空中使濾液濃縮，把殘渣與4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(0.134g，0.50mmol)、EDC(0.116g，0.60mmol)、HOBt(0.081g，0.60mmol)及DMF(2.5ml)複合，在周遭溫度下攪拌18小時。在真空中濃縮，使殘渣分佈於醋酸乙酯(50ml)及飽和碳酸氫鈉水溶液(50ml)中。以鹽水沖洗有機層，以硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮，得中間物醯胺。加入醋酸(10ml)，在回流狀態下加熱3小時，在真空中濃縮。以製備性 LC/MS 把殘渣單離成非純白色固體4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸[5-氟代-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-醯胺(0.040g，5.6%)。(LC/MS：$R_{2.38}[M+H]^+$474.33。

實施例167-223

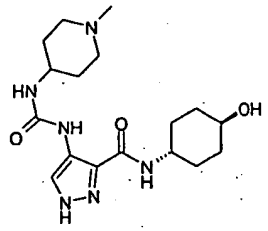
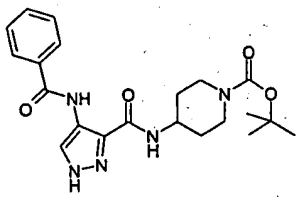
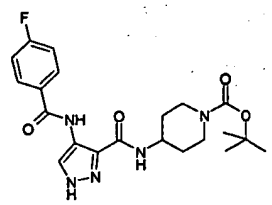
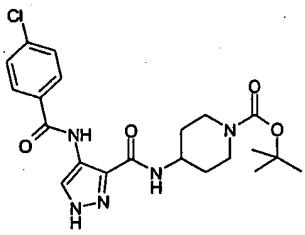
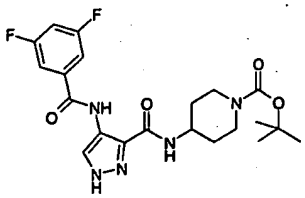
借助於上面所描述的步驟，在表6中所陳述的化合物被製造。

(213)

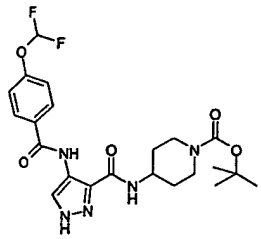
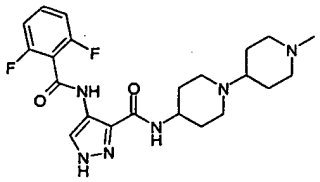
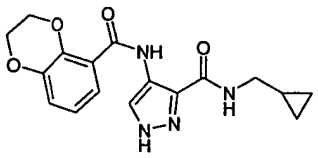
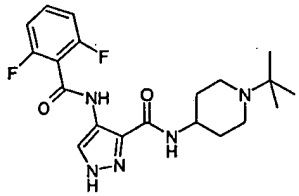
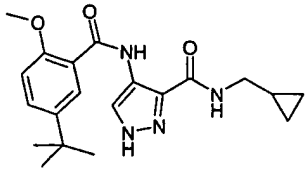
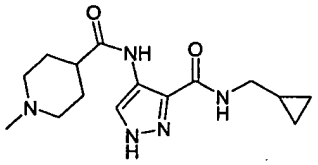
表 6

實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
167		A 依據步驟L製造起始的胺	以HOAt替代HOBt把DMSO當溶劑替代DMF三乙胺(2當量)以HPLC提純在胺製造(L)之後把順式/反式異構物分開。	$[M+H]^+$ 434 R_t 1.97
168		A 依據步驟L製造起始的胺	以HOAt替代HOBt把DMSO當溶劑替代DMF三乙胺(2當量)在胺製造(L)之後把順式/反式異構物分開。	$[M+H]^+$ 434 R_t 2.03
169		先後以步驟D、G、E、製造		$[M+H]^+$ 338 R_t 2.28
170		A 依據步驟L製造起始的胺	把DMSO當溶劑替代DMF三乙胺(2當量)在80℃下加熱4小時,接著在室溫下一整夜在最後階段之後以HPLC提純分開順式/反式異構物	$[M+H]^+$ 448 R_t 1.97

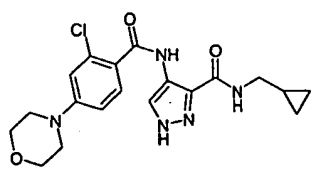
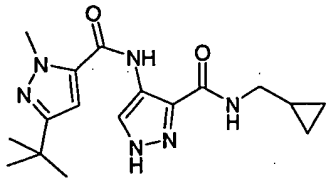
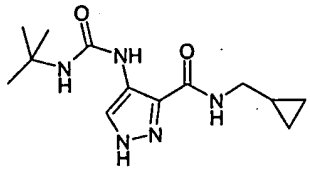
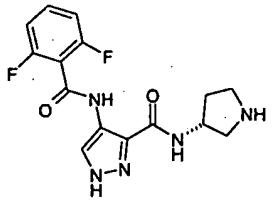
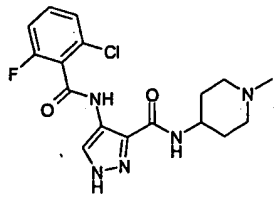
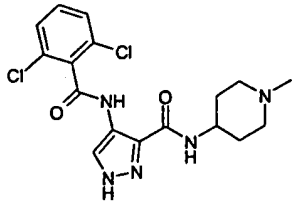
(214)

實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
171		先後以步驟D、G、E、製造		$[M+H]^+$ 365 R_t 0.34
172		B	以石油醚-醋酸乙酯(1:1)洗提行管柱層離提純	$[M+H]^+$ 414.13 R_t 3.05
173		B	以石油醚-醋酸乙酯(1:1)洗提行管柱層離提純	$[M+H]^+$ 432.12 R_t 3.12
174		B	以石油醚-醋酸乙酯(1:1)洗提行管柱層離提純	$[M+H]^+$ 448.06 R_t 3.33
175		B	以石油醚-醋酸乙酯(1:1)洗提行管柱層離提純	$[M+H]^+$ 450.08 R_t 3.29

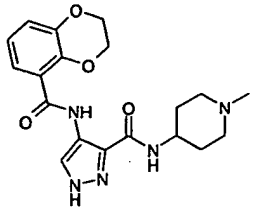
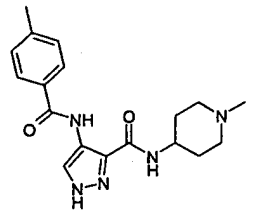
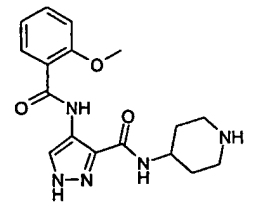
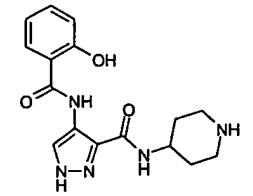
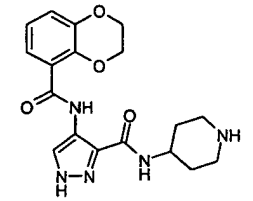
(215)

實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
176		B	以石油醚-醋酸乙酯(1:1)洗提行管柱層離提純	$[M+H]^+$ 480.05 R_t 3.18
177		A 依據步驟L製造起始的胺	以HOAt替代HOBt把DMSO當溶劑替代DMF 三乙胺(2當量) 以HPLC提純 製造鹽酸鹽	$[M+H]^+$ 447 R_t 2.01
178		B		$[M+H]^+$ 343.05 R_t 3.38 (極譜法)
179		A 以步驟N製造丁基哌啶-4-基胺	以HOAt替代HOBt連同甲醇研磨提純	$[M+H]^+$ 406 R_t 1.85
180		B		$[M+H]^+$ 371.09 R_t 3.27 (極譜法)
181		B		$[M+H]^+$ 306.06 R_t 1.53

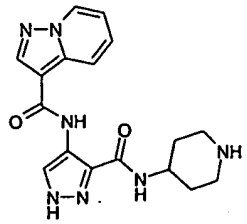
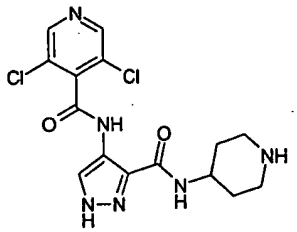
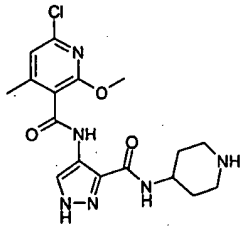
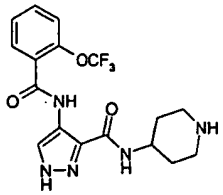
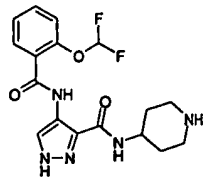
(216)

實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
182		B		$[M+H]^+$ 403.98 R_t 2.78
183		B		$[M+H]^+$ 345.05 R_t 3.03
184		B		$[M+H]^+$280.05 R_t 3.75 (基本法)
185		A	以HOAt替代HOBt,接著以醋酸乙酯/鹽酸脫去保護基	$[M+H]^+$ 336 R_t 1.67
186		A		$[M+H]^+$ 380.05 R_t 1.78
187		A		$[M+H]^+$ 396.02 R_t 1.86

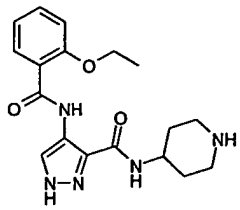
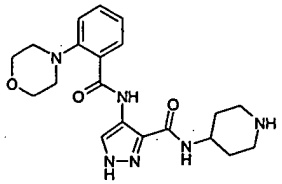
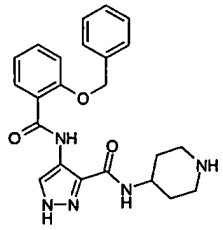
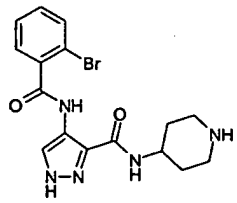
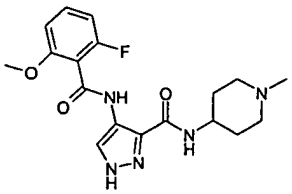
(217)

實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
188		A		$[M+H]^+$ 386.10 R_t 1.88
189		A		$[M+H]^+$ 342.10 R_t 1.95
190		M		$[M+H]^+ = 344$ $R_t = 1.87$
191		M		$[M+H]^+ = 330$ $R_t = 1.80$
192		M		$[M+H]^+ = 372$ $R_t = 1.87$

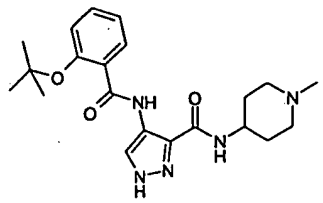
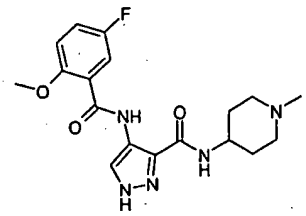
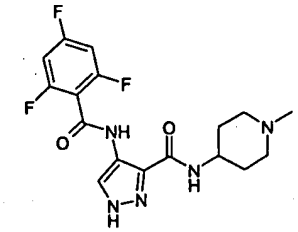
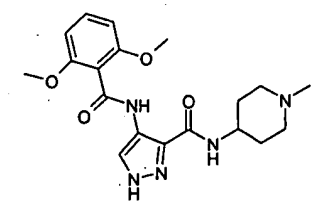
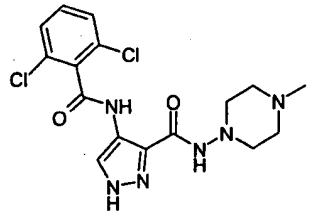
(218)

實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
193		M		$[M+H]^+ = 354$ $R_t = 1.77$
194		M	以二氯甲烷(120ml),甲醇(15ml),醋酸(3 ml),水(2ml)(DMAW120)洗提行快速層離提純	$[M+H]^+ = 383 / 385$ $R_t = 1.72$
195		M	以DMAW120洗提行快速層離提純	$[M+H]^+ = 393 / 395$ $R_t = 1.86$
196		M		$[M+H]^+ = 398$ $R_t = 1.94$
197		M		$[M+H]^+ = 330$ $R_t = 1.80$

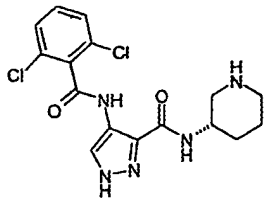
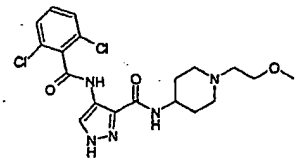
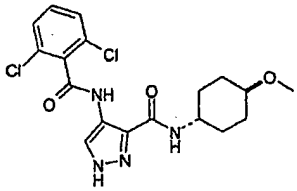
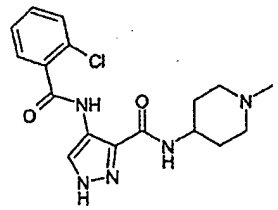
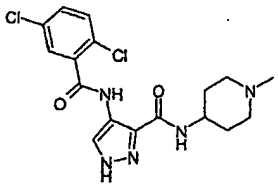
(219)

實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
198		M		$[M+H]^+ = 358$ $R_t = 1.89$
199		M		$[M+H]^+ = 399$ $R_t = 1.88$
200		M		$[M+H]^+ = 420$ $R_t = 2.13$
201		M		$[M+H]^+ = 392 / 394$ $R_t = 1.84$
202		B	以二氯甲烷-甲醇-醋酸-水(90:18:3:2)洗提行快速層離提純	$[M+H]^+$ 376.14 R_t 1.78

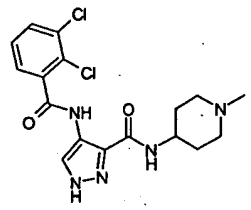
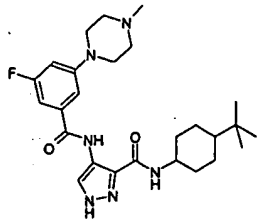
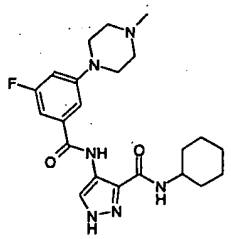
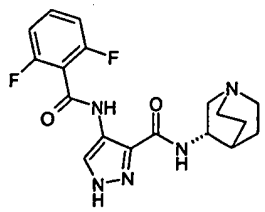
(220)

實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
203		B	以二氯甲烷-甲醇-醋酸-水(90:18:3:2)洗提行快速層離提純	$[M+H]^+$ 400.17 R_t 2.08
204		B	以二氯甲烷-甲醇-醋酸-水(90:18:3:2)洗提行快速層離提純	$[M+H]^+$ 376.15 R_t 1.92
205		B	以二氯甲烷-甲醇-醋酸-水(90:18:3:2)洗提行管柱層離提純	$[M+H]^+$ 382.12 R_t 1.77
206		B	以二氯甲烷-甲醇-醋酸-水(90:18:3:2)洗提行管柱層離提純	$[M+H]^+$ 388.18 R_t 1.73
207		A	以DMAW120行快速層離提純	$[M+H]^+$ = 397 / 399 R_t = 1.83

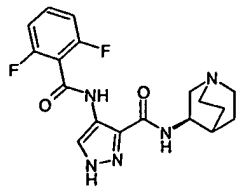
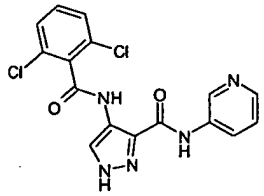
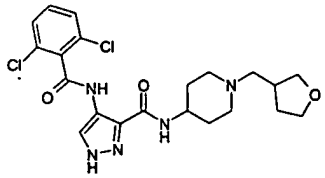
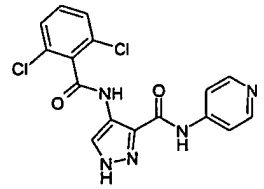
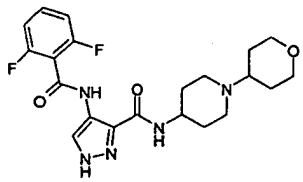
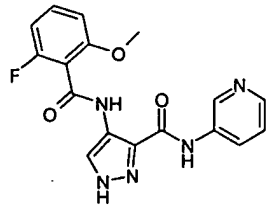
(221)

實施例編碼	結構式	方法	差異	LCMS
208		A	使用(S)-3-胺基-1-N-丁氧羰基-哌啶偶合。以步驟M脫去保護基。以二氯甲烷-甲醇-醋酸-水(90:18:3:2)洗提行管柱層離提純。	$[M+H]^+$ 382.02 R_t 1.82
209		A		$[M+H]^+$ 440.22 R_t 1.92
210		A		$[M+H]^+$ 411.20 R_t 2.97
211		A	在處理後以製備性LCMS提純	$[M+H]^+$ 362.11 R_t 1.91
212		A	在處理後以製備性LCMS提純	$[M+H]^+$ 396.08 R_t 2.06

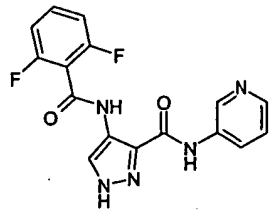
(222)

實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
213		A	在處理後以製備性 LCMS提純	$[M+H]^+$ 396.06 R_t 2.04
214		B	在真空中濃縮,使殘渣溶於醋酸乙酯中,依序以飽和碳酸氫鈉水溶液,水及鹽水沖洗。以硫酸鎂乾燥有機部份,在真空中濃縮,得所需的產物	$[M+H]^+$ 485 R_t 2.59
215		B	在真空中濃縮,使殘渣溶於醋酸乙酯中,依序以飽和碳酸氫鈉水溶液,水及鹽水沖洗。以硫酸鎂乾燥有機部份,在真空中濃縮,得所需的產物	$[M+H]^+$ 429 R_t 2.25
216		A	以DMAW120洗提行快速層離提純	$[M+H]^+ = 376$ $R_t = 1.85$

(223)

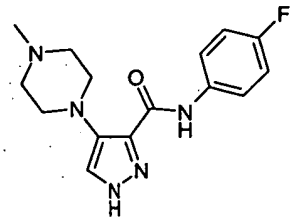
實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
217		A	以DMAW120洗提行快速層離提純	$[M+H]^+ = 376$ $R_t = 1.87$
218		A	先後以5%,10%甲醇/DCM洗提行快速層離提純	$[M+H]^+ = 376 / 378$ $R_t = 2.23$
219		A 依照步驟L製造起始的胺	以DMAW90洗提行快速層離提純	$[M+H]^+ = 466 / 468$ $R_t = 1.98$
220		A	先後以5%,10%甲醇/DCM洗提行快速層離提純	$[M+H]^+ = 376 / 378$ $R_t = 2.09$
221		A 依照步驟L製造起始的胺	以DMAW90洗提行快速層離提純	$[M+H]^+ = 434$ $R_t = 1.82$
222		A	先後以5%,10%甲醇/DCM洗提行快速層離提純	$[M+H]^+ = 356$ $R_t = 2.11$

(224)

實施例編號	結構式	方法	差異	LCMS
223		A	先後以5%,10%甲醇/DCM洗提行快速層離提純	$[M+H]^+ = 344$ $R_t = 2.09$

實施例224

4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)醯胺

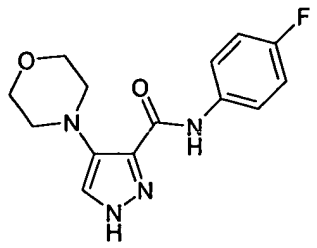


把二(2-氯代乙基)甲胺鹽酸鹽(97mg；0.5mmol)加入經攪拌的4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺(100mg；0.45mmol)、碘化四丁基銨(20mg；0.045mmol)及二異丙基乙胺(200μl，1.13mmol)之DMF(5ml)溶液中，在CEM Discover™微波合成器中200℃(100W)下加熱30分鐘。在真空下去除DMF，以二氯甲烷/甲醇/醋酸/水(90：18：3：2)行快速管柱層離提純。使含有產物的級份複合，蒸發，以氯化氫之醋酸乙酯溶液處理，連同甲苯(2x 20ml)再次蒸發，得非純白色固體(27mg。(LC/MS：R_t1.64$[M+H]^+$378)。

(225)

實施例225

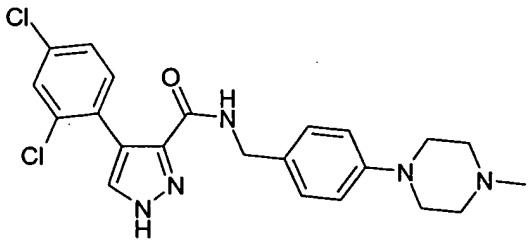
4-嗎啉-4-基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



以類似實施例224之方式製造標題化合物，但使用二(2-氯代乙基)醚替代二(2-氯代乙基)甲胺鹽酸鹽。(LC/MS：R_t2.48[M+H]$^+$291)。

實施例226

4-(2，4-二氯代-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基醯胺



226A.製造4-(2，4-二氯代-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸

在60℃下把4-(2，4-二氯代-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(205mg；0.72mmol)及氫氧化鋰-水合物(125mg；2.9mmol)之THF/水(10ml，1：1)溶液加熱一整夜。蒸發去除THF，以1M鹽酸使含水相酸化，以醋酸乙酯(20ml)萃取。以硫酸鎂乾燥醋酸乙酯層，過濾，蒸發，得4-(2，4-

二氯代-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(200mg)。

(LC/MS：$[M+H]^+$256.85)。

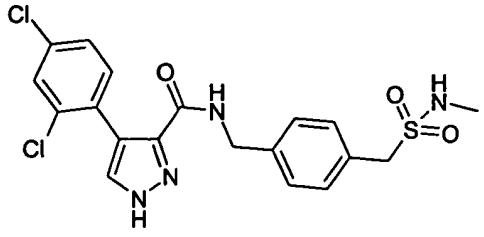
226B.製造4-(2，4-二氯代-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基醯胺

在室溫下把4-(2，4-二氯代-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(70mg；0.27mmol)，4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄胺(62mg；0.3mmol)EDHC(63mg，0.33mmol)及HOBt(45mg；0.33mmol)之DMF(5ml)溶液攪拌48小時。蒸發，使殘渣分佈於醋酸乙酯及鹽水中把醋酸乙酯層分開，以硫酸鎂乾燥，過濾，蒸發，在真空下進一步乾燥，得4-(2，4-二氯代-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基醯胺(34mg)。

(LC/MS：R_t2.42$[M+H]^+$444)。

實施例227

4-(2，4-二氯代-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸4-甲基氨磺醯甲基-苄基醯胺



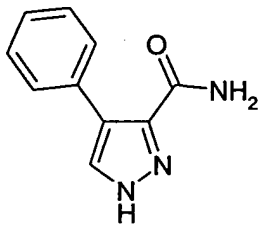
以類似實施例226之方式製造標題化合物，但使用(4-胺基甲基-苯基)-N-甲基-甲烷磺胺當作起始物。單離得到

(227)

白色固體產物(6mg)。(LC/MS：R_t3.56[M+H]$^+$440)。

實施例228

4-苯基-1H-吡唑-3-羧酸醯胺



228A.2-苯亞甲基-丁-3-炔腈

把哌啶(5滴)加入苯甲醛(2g；18.9mmol)及丙二腈(1.37g；20.7mmol)之乙醇(40ml)溶液中，在回流狀態下加熱一整夜。冷卻，蒸發，以1：9醋酸乙酯/己烷洗提行快速管柱層離提純，使含有產物的級份複合，蒸發，得2-苯亞甲基-丁-3-炔腈(930mg)。

228b.4-苯基-5-三甲基甲矽烷基-1H-吡唑-3-腈

在-78℃及氮氣氛下把正丁基鋰(2.7M之庚烷溶液)(3.3ml.，9mmol)滴入經攪拌的三甲基甲矽烷基重氮基甲烷(2M之乙醚溶液)(4.5ml，9mmol)之無水THF(10ml)溶液中，攪拌30分鐘。把2-苯亞甲基-丁-3-炔腈(920mg；6mmol)之無水THF(5ml)溶液滴入，在-78℃下攪拌30分鐘，逐漸地加溫至室溫達一整夜。以醋酸乙酯(30ml)稀釋，先後以飽和氯化銨溶液、鹽水沖洗。把醋酸乙酯層分開，以硫酸鎂乾燥，過濾，蒸發。先後以1：8，1：4的醋酸乙

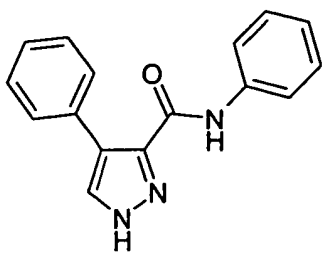
酯/己烷洗提行快速管柱層離，使含有產物的級份複合，蒸發，得4-苯基-5-二甲基甲矽烷基-1H-吡唑-3-腈(1.0g)。

228C.4-苯基-1H-吡唑-3-羧酸醯胺

使4-苯基-5-三甲基甲矽烷基-1H-吡唑-3-腈(500mg；2.1mmol)溶於乙醇(1ml)中，以氫氧化鉀(600mg)之水(3ml)溶液處理，在 CEM Discover™ 微波合成器中先在150℃(100W)下30分鐘，後在170℃(100W)下20分鐘加熱。以濃鹽酸酸化至 pH1，以水(40ml)稀釋，接著以醋酸乙酯(2×40ml)萃取。把經複合的醋酸乙酯層分開，以硫酸鎂乾燥，過濾，蒸發，得4-苯基-1H-吡唑-3-羧酸及4-苯基-1H-吡唑-3-羧酸醯胺(3：1)混合物。以5%甲醇/二氯甲烷洗提行快速管柱層離提純粗製的產物(50mg)，把經含有產物的級份複合，蒸發，得白色固體的4-苯基-1H-吡唑-3-羧酸醯胺(15mg)。(LC/MS：R_t2.15[M+H]$^+$188)。

實施例229

4-苯基-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺

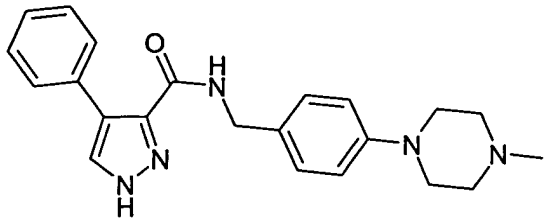


在室溫下把4-苯基-1H-吡唑-3-羧酸(75mg；0.4mmol)(依照實施例228C的方法製造)、苯胺(45μl；0.48mmol)、

EDAC(92mg；0.48mmol)及HOBt(65mg；0.48mmol)之DMF(5ml)溶液攪拌一整夜。蒸發先後以1：3，1：2的醋酸乙酯/己烷洗提行快速管柱層離提純殘渣。把含有產物的級份複合，蒸發，得白色固體的4-苯基-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺(30mg)。(LC/MS：R_t3.12$[M+H]^+$264)。

實施例230

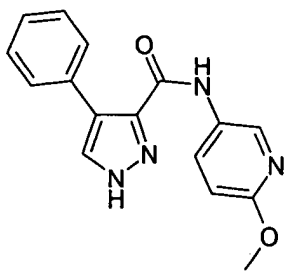
4-苯基-1H-吡唑-3-羧酸4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基醯胺



以類似實施例229的方式製造標題化合物，但使用4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基胺當成起始物。產物(6mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t2.05$[M+H]^+$376)。

實施例231

4-苯基-1H-吡唑-3-羧酸(6-甲氧基-吡唑-3-基)-醯胺

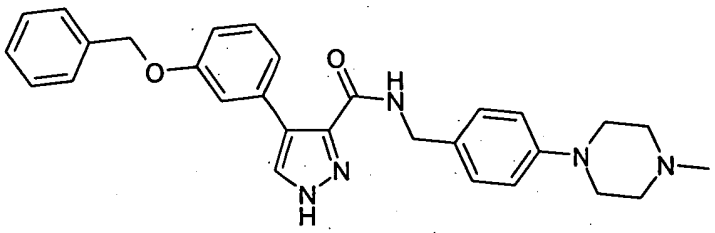


(230)

以類似實施例230的方式製造標題化合物，但使用3-胺基-6-甲氧基吡啶當作胺片段。產物(100mg)被單離成淡棕色固體。(LC/MS：R_t3.17[M+H]$^+$295)。

實施例232

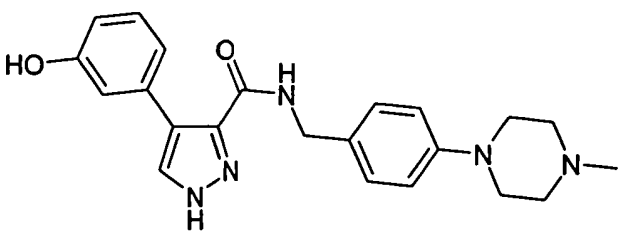
4-(3-苄氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基醯胺



以類似實施例226的方式製造標題化合物。產物被單離成白色固體。(LC/MS：R_t2.65[M+H]$^+$482)。

實施例233

4-(3-羥基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基醯胺



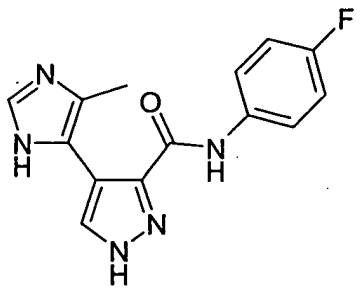
在室溫及加壓下把10%鈀/活性碳(10mg)處理4-(3-苄氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苄基醯

(231)

胺(25mg；0.05mmol)之甲醇(5ml)溶液，接著氫化一整夜。透過矽藻土過濾除去觸媒，使濾液蒸發。以製備性LC/MS提純，得淡黃色固體的所需產物(8mg，)。(LC/MS：R_t1.67$[M+H]^+$392)。

實施例234

4-(5-甲基-3H-咪唑-4-基)-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺

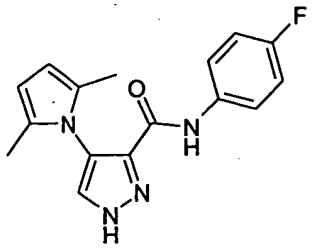


以類似實施例226的方式製造標題化合物，但在縮合階段中使用4-甲基-5-甲醯咪唑當作起始物。產物(6mg)被單離成白色固體。(LC/MS：R_t2.00$[M+H]^+$286)。

實施例235

4-(2，5-二甲基-吡咯-1-基)-1H-吡唑-3-羧酸4-(4-氟代-苯基)-醯胺

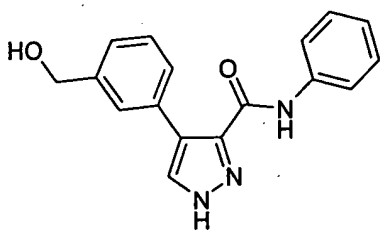
(232)



在 CEM Discover™ 微波合成器中在120℃(50W)下把4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺(100mg)及蒙脫土 KSF 黏土(100mg)之丙酮基丙酮(1ml)混合物加熱15分鐘。以5%甲醇/二氯甲烷稀釋，過濾，蒸發。以1：2的醋酸乙酯/己烷洗提行快速管柱層離提純粗製的產物，把含有產物的級份複合，蒸發，得淡棕色固體的標的分子(65mg)。(LC/MS：R_t3.75[M+H]$^+$299)。

實施例236

4-(3-羥基甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺



236A.4-碘代-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺

在0℃下把亞硝酸鈉(760mg)之水(2ml)溶液滴入經攪拌的4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺(2g；10mmol)之濃鹽酸(20ml)懸浮液中，接著在0℃下攪拌60分鐘，以丙酮(10ml)稀釋，接著以碘化鉀(1.8g)及碘化亞酮(2.1g)處理，

在室溫下攪拌90分鐘。以鹽水及醋酸乙酯稀釋，以飽和硫代硫酸鈉溶液沖洗。把醋酸乙酯層分開，以硫酸鎂乾燥，過濾，蒸發，得得4-碘代-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺(680mg)。

230B.4-碘代-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺

先後以碳酸鉀(360mg；2.57mmol)，4-甲氧基苄基氯(320μl；2.35mmol)處理4-碘代-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺(670mg；2.14mmol)之乙腈(10ml)溶液。在室溫下攪拌一整夜，在減壓下蒸發。使殘渣分佈於醋酸乙酯及鹽水之中；把醋酸乙酯層分開，以硫酸鎂乾燥，過濾，蒸發。以1：3的醋酸乙酯/己烷洗提行快速管柱層離提純，把含有產物的級份複合，蒸發，得4-碘代-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺(660mg)。

236C.4-(3-羥基甲基-苯基)-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺

在 CEM Discover 微波合成器中在120℃(50W)下把4-碘代-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺(50mg；0.11mmol)，二(三第三丁基膦)鈀(12mg)，碳酸鉀(100mg；0.66mmol)及3-(羥基甲基)苯硼酸(21mg；0.14mmol)之乙醇/甲苯/水(4ml：1ml：1ml)的混合物加熱15分鐘。蒸發，使殘渣分佈於醋酸乙酯及鹽水之中。把醋酸乙酯層分開，以硫酸鎂乾燥，過濾，蒸發，先後以1：2，2：1的醋酸乙

酯/己烷洗提行快速管柱層離提純。把含有產物的級份複合，蒸發，得4-(3-羥基甲基-苯基)-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺(60mg)。

236D.4-(3-羥基甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺

在 CEM Discover 微波合成器中在120℃(50W)下把4-(3-羥基甲基-苯基)-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡唑-3-羧酸苯基醯胺(20mg)及苯甲醚(20μl)之三氟醋酸(1ml)混合物加熱15分鐘。蒸發以2：1的醋酸乙酯/己烷洗提行快速管柱層離提純。把含有產物的級份複合，蒸發，得產物(5mg)。(LC/MS：R_t2.55$[M+H]^+$294)。

實施例237

製造4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸哌啶-4-基醯胺鹽酸鹽

237A.4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸

把2，6-二氯代苯甲醯氯(8.2g；39.05mmol)小心地加入4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(以類似165B 的方式製造)(5g；35.5mmol)及三乙胺(5.95ml；42.6mmol)之二噁烷(50ml)溶液中，在室溫下攪拌5小時。過濾，以甲醇(50ml)及2M 氫氧化鈉溶液(100ml)處理濾液，在50℃下加熱4小時，蒸發。加入水(100ml)，以濃鹽酸酸化。過濾收集固體，以水(100ml)沖洗，吸乾，得淡紫外固體4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(10.05g)。

237B.4-{[4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯

在室溫下把4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(6.5g，21.6mmol，4-胺基-1-丁氧羰基-哌啶(4.76g，23.8mmol)，EDC(5.0g，25.9mmol)，HOBt(3.5g，25.9mmol)之DMF(75ml)混合物攪拌20小時。在真空中濃縮，使殘渣分佈於醋酸乙酯(100ml)及飽和碳酸氫鈉水溶液(100ml)之中。以鹽水沖洗有機層，以硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮。使殘渣溶於5%甲醇-DCM(~30ml)中。過濾收集不溶物，以DCM沖洗，在真空中乾燥，得白色固體4-{[4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.38g)。在真空中濃縮濾液，以1：2的醋酸乙酯/己烷至醋酸乙酯梯度洗提行管柱層離提純殘渣，得額外的白色固體4-{[4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.54g)。

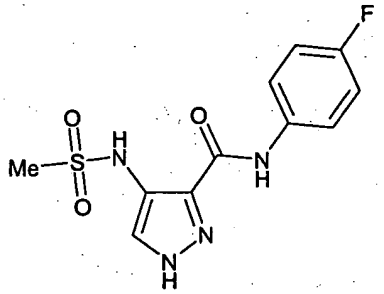
237C.4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸哌啶-4-基醯胺

以飽和氯化氫之醋酸乙酯(40mL)溶液處理4-{[4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羰基]-胺基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯(7.9g)之甲醇(50mL)及醋酸乙酯(50ml)溶液，接著在室溫下攪拌一整夜。因爲甲醇的存在，故產物不結晶析出，蒸發，把殘渣連同醋酸乙酯研磨。過濾收集非純

白色固體，以醋酸乙酯沖洗，在多孔狀澱土上吸乾，得4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸哌啶-4-基醯胺鹽酸鹽(6.3g)。(LC/MS：R_t5.89[M+H]$^+$382/384)。

實施例238

4-甲烷磺醯胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代-苯基)-醯胺



在室溫下把4-胺基-1H-吡唑-3-羧酸(4-氟代苯基)-醯胺(50mg)(實施例2B)及甲烷磺酸酐(45mg)之吡啶(1ml)溶液攪拌一整夜，蒸發，以2：1的醋酸乙酯/己烷洗提行快速管柱層離提純。把含有產物的級份蒸發，得標題化合物(20mg)。(LC/MS：R_t2.87[M+H]$^+$299)。

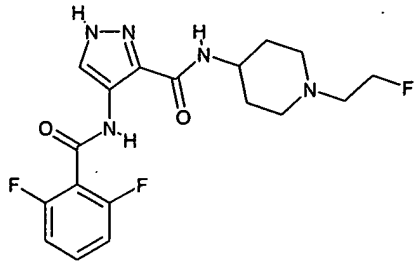
實施例239至245

實施例239至245之化合物乃利用上面所描述的方法或類似上面所描述的方法的方法被製造。

實施例239

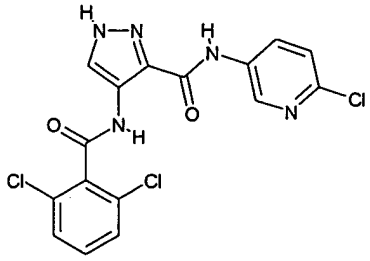
4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸[1-(2-氟代-乙基)-哌啶-4-基醯]-胺

(237)



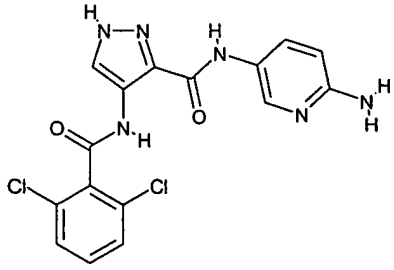
實施例240

4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(6-氯代-吡啶)-3-基)-醯胺



實施例241

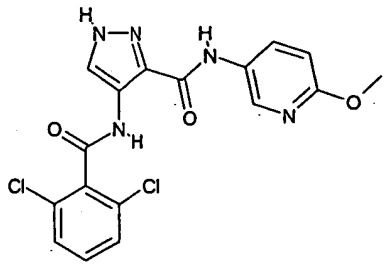
4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(6-胺基-吡啶-3-基)-醯胺



實施例242

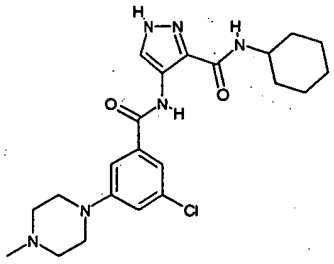
4-(2，6-二氯代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(6-甲氧基-吡啶-3-基)-醯胺

(238)



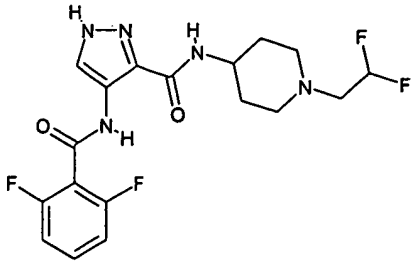
實施例243

4-[3-氯代-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺基]-1H-吡唑-3-羧酸環己基醯胺



實施例244

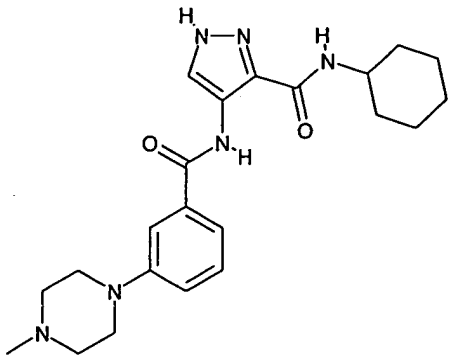
4-(2，6-二氟代-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸[1-(2，2-二氟代-乙基)-哌啶-4-基醯胺



實施例245

4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺基]-1H-吡唑-3-羧酸環己基醯胺

(239)



生物活性

實施例246

量測 CD K2激酶抑制活性(IC_{50})

使用在下面的實驗方案或使用在實施例241中所描述的經活化的 CD K2/週期素 A 激酶實驗方案來試驗本發明之化合物抑制激酶的活性。

把經活化的 CD K2/週期素 A(Upstate Biotechnology，10U/μl)(1.7μl)在分析緩衝液中稀釋(該分析緩衝液包含：10倍強的分析緩衝液(250μl)(200mM MOPS pH7.2，250mM β-甘油磷酸鹽，50mM EDTA，150mM 氯化鎂)，10mM ATP(11.27μl)，1MDTT(2.5μl)，100mM 原釩酸鈉(25μl)，水(708.53μl)，把稀釋液10μl 與組蛋白酶作用物混合物(60μl 牛組蛋白 H1(Upstate Biotechnology，5mg/ml)，940μl 水，35μCi γ ^{33}P-ATP)10μl 混合，把混合物連同5μl 不同的試驗化合物之 DMSO(至多2.5%)稀釋液加入96#培養板中。使反應進行5小時，接著以過量的原磷酸(2%，30μl)使反應停止。

尚未被併入組蛋白 H1的殘留的 γ ^{33}P-ATP 與經磷酸化

(240)

的組蛋白 H1被 Millipore MAPH 濾菌器培養板分開。以0.5%原磷酸潤濕 MPAPH 培養板上的穴井，以 Millipore 真空過濾單元透過穴井過濾反應的結果。以200μl 的0.5%原磷酸沖洗殘渣2次。一旦濾菌器乾燥，加入25μl 的 Microscint20閃爍劑，接著在 PackardTopcount 上計數30秒。

CDK2活性的抑制百分率被計算及作圖，以便確定達到抑制 CDK2活性的50%所需的試驗化合物的濃度(IC_{50})。

借助於在上面所陳述的實驗方案，吾人發現：實驗例2C 至87，89-92，94，96-101，104-105，165，166，224，225，227，229，231，233，234及236之化合物各具有20μM 以下的 IC_{50}值或提供在10μM 的濃度下可抑制CDK2活性至少50%。實施例88，93，226，228，230及235之化合物各具有750μM 以下的 IC_{50}值。

實施例247

CDK 選擇性分析

使用在實施例239中所描述的泛用實驗方案(但如下面所陳述被修飾)來試驗本發明之化合物對抗許多不同激酶的激酶抑制活性。

把激酶在20mM MOPS pH7.0，1mM EDTA，0.1%γ-巯基乙醇，0.01% Brij-35，5%甘油，1mg/ml BSA 中稀釋成10倍的工作原液。一單位等於在30℃下每分鐘把1nmol的磷酸鹽併入0.1mg/ml 組蛋白 H1，或 CDK7酶作用物肽(

以最後的 ATP 濃度100μM)中。

供所有的 CDK 分析(除 CDK7之外)用的酶作用物是組蛋白 H1，彼在使用前被20mM MOPS ph7.4稀釋成10倍的工作原液。供 CDK7用的酶作用物是特別的肽(Upstate)，彼被去離子水稀釋成10倍的工作原液。

供 CDK1/週期素 B，CDK2/週期素 A，CDK2/週期素 E，CDK2/週期素 E，CDK5/p35，CDK6/週期素 D3用的分析步驟：

在最終的反應體積25μl 中，使酶(5-10mU)被8mM MOPS pH7.0，0.2mM EDTA，0.1mg/ml 組蛋白 H1，10mM 醋酸鎂及[γ-^{33}P-ATP](比活性大約500cpm/pmol，濃度視需要而定)溫育。加入 Mg2+[γ-^{33}P-ATP]啓始反應。在室溫下溫育40分鐘，加入3%磷酸溶液(5μl)使反應停止。把10ml 反應液滴在 P30濾墊上，以75mM 磷酸沖洗3次(花5分鐘)，以甲醇沖洗一次，接著乾燥及計數。

在 CDK3/週期素 E 分析中，實施例150之化合物具有20μm 以下的 IC_{50}值。

在 CDK5/p35分析中，實施例41及150之化合物具有20μm 以下的 IC_{50}值。

在 CDK6/週期素 D3分析中，實施例150之化合物具有20μm 以下的 IC_{50}值。

供 CDK7/週期素 H/MAT1用的分析步驟

(242)

在最終的反應體積25μl中，使酶(5-10mU)被8mM MOPS pH7.0，0.2mM EDTA，500μM肽，10mM醋酸鎂及[γ-^{33}P-ATP](比活性大約500cpm/pmol，濃度視需要而定)溫育。加入Mg^{2+}[γ-^{33}P-ATP]啓始反應。在室溫下溫育40分鐘，加入3%磷酸溶液(5μl)使反應停止。把10ml反應液滴在P30濾墊上，以75mM磷酸沖洗3次(花5分鐘)，以甲醇沖洗一次，接著乾燥及計數。

實施例248

A.量測經活化的CDK2/週期素A激酶抑制活性分析(IC_{50})

使用在下面的實驗方案來試驗本發明之化合物抑制激酶的活性。

使經活化的CDK2/週期素A(Brown et al.,Nat.Cell Biol.，1，pp 438-443，1999；Lowe，E.D.，et al.,Biochemistry，41，pp15625-15634，2002)在2.5倍強的分析緩衝液中稀釋成125pM(該分析緩衝液包含：50mM MOPS pH7.2，62.5mM β甘油磷酸鹽，12.5mM EDTA，37.5mM氯化鎂，112.5mM ATP，2.5mM DTT，2.5mM原釩酸鈉，0.25mg/ml牛血清蛋白素)，把稀釋液10μl與組蛋白酶作用物混合物(60μl牛組蛋白H1(Upstate Biotechnology，5mg/ml)，940μl水，35μCi γ^{33}P-ATP)10μl混合，把混合物連同5μl的不同的試驗化合物之DMSO(至多2.5%)稀釋液加入96#培養板中。使反應進行2至4小時，接者以過量的原磷酸(2%，5μl)加以停止。

(243)

尚未被併入組蛋白 H1的殘留的 γ -^{33}P-ATP 與經磷酸化的組蛋白 H1被 Millipore MAPH 濾菌器培養板分開。以0.5%原磷酸潤濕 MAPH 培養板的井。以 Maillipore 真空過濾單元透過穴井過濾反應的結果。以200 μ l 的0.5%原磷酸沖洗殘渣2次。一旦濾菌器乾燥，加入20 μ l 的 Microscint 20閃爍劑，接著在 Packard Topcount 上計算30秒。

將 CDK2活性抑制百分率計算及作圖，以便確定達到抑制 CDK2活性的50%所需的試驗化合物的濃度(IC_{50})。

借助於在上面所陳述的實驗方案，吾人發現：實施例95，96，99-104，106-121，123-125，130-137，139，142-145，147-150，152-156，158-160，162-164，167-173，177-179，181-182，184-190，194，196-204，208-213及215之化合物各具有20 μ M 以下的 IC_{50}值，並且大多數具有100 μ M 以下的 IC_{50}值。

B.CDK1/週期素 B 分析

CDK1/週期素 B 分析等同於上面的 CDK2/週期素 A，除了以下的不同：使用 CDK1/週期素 B(Upstate Discovery)，以及酶被稀釋成6.25nM。

在如上述的方式或借助於實施例240中被陳述的實驗方案所進行的 CDK1分析中，吾人發現：實施例2C，41，48，53，64，65，66，73，76，77，91，95，102，106，117，123，125，133，137，142，150，152，154，167，

186，187，189，190，193，194，196，199，202-204，207，208-213，215及218-223之化合物具有20μm以下的IC_{50}值，而實施例188及206之化合物具有1000μm以下的IC_{50}值。

實施例249

供CD4用之分析步驟

使用Proqinase GmbH，Freiburg，Germany專有的33PanQinase®活性分析進行CD4抑制活性分析。在96井FlashPlates™(PerkinElmer)中進行分析。在各種場合中，反應混合物(最終體積50μl)的組成如下：20μl分析緩衝液(最終組成60mM HEPES-NaOH，pH7.5，3mM氯化鎂，3μM原釩酸鈉，1.2mM DTT，50μl/ml PEG_{2000}，5μl ATP溶液(最終濃度1μM[γ-^{33}P]-ATP(大約5x10^5cpm/井))，5μl試驗化合物之10%DMSO溶液，10μl酶作用物/10μl酶溶液(預先混合)。酶及酶作用物的最終份量如下所示。

激酶	激酶 ng/50μl	酶作用物	酶作用物 ng/50μl
CDK4/週期素D1	50	Poly(Ala，Glu，Lys，Tyr)6：2：5：1	500

使反應混合物在30℃下溫育80分鐘。以2%磷酸溶液

(50μl)使反應停止，把培養板抽吸，以0.9%鹽水(200μl)沖洗2次。以微培養板閃爍計數器確定^{33}P的併入。在計算各井的殘留活性之前把數據扣除背景值。使用 Prism 3.03 計算 IC_{50}值。

在這個分析中實施例150之化合物具有5μm 以下的 IC_{50}值。

實施例250

抗增殖作用分析

借助於對本發明之化合物在許多細胞系中的細胞生長的抑制能力的量測來確定本發明之化合物抗增殖作用的活性。使用 Alamar Blue 分析(Nociari，M.M，Shalev，A.，Benias，P.Russo，C.Journal of Immunological Methods 1998，213，157-167)量測細胞生長的抑制作用。該方法係根據能存活的細胞把刃天青(resazurin)還原成彼之螢光產物試鹵靈(resorufin)的能力。對各種增殖作用的分析而言，細胞被置於96井培養板上，恢復16小時，接著加入抑制劑達72小時。在溫育結束時，加入10%(v/v)Alamar Blue，溫育6小時，接著在535nM ex/590nM em 下確定螢光產物。在非增生性細胞分析的場合中，細胞被保持在融合狀態下96小時，接著加入抑制劑達72小時。能存活的細胞數且如先前般以 Alamar Blue 分析予以確定。所有的細胞系皆取得自 ECACC(歐洲細胞培養物收集所)。

在對抗人結腸癌細胞系 HCT116(ECACC No.91091005

)的分析中，實施例10，25-27，41，44，46，48，50，52，53，60，62，64-67，69，73-77，79，80，83A，86，90-93，95-98，100-104，106，107，109-121，123-125，131-134，136-143，147-155，158，159，162-164，166，167，178，179，185-190，192-205，207-215及218-223之化合物具有20μM以下的IC_{50}值，而實施例2C，3，29，38，39，49，51，85，89，99，108，135，160，182，183，206及216之化合物具有100μM以下的IC_{50}值。

實施例251

量測抗糖原合成酶激酶-3(GSK-3)的抑制活性

使用下面的實驗方案A或B來確定充當GSK-3之抑制劑的本發明之化合物的活性。

實驗方案A

使GSK3-β(Upstate Discovery)在下列溶劑中稀釋成7.5nM：25mM MOPS，pH7.00，25mg/ml BSA，0.0025%Brij-35^{RTM}，1.25%甘油，0.5mM EDTA，25mM氯化鎂，0.25%β-巰基乙醇，37.5mM ATP，把稀釋液10μl與酶作用物10μl混合。該酶作用物混合物是12.5μM磷-糖原合成酶肽-2(Upstaate Discovery)之水(1ml)溶液(具有35μCi γ-^{33}P-ATP)。把酶及酶作用物連同5μl各種的試驗化合物之DMSO稀釋液(至多2.5%)加入96井培養板中。使反應進行3小時，接著以過量的原磷酸(5μl，2%)使反

應停止。過濾的步驟如同上面的經活化的 CDK2/週期素 A 分析。

實驗方案 B

使 GSK3β(人)在下列溶劑中稀釋成10倍的工作原液：50mM Tris pH7.5，0.1mM EGTA，0.1mM 釩酸鈉，0.1% β-巯基乙醇，1mg/ml BSA。一單位等於每分鐘把1nmol磷酸鹽併入磷糖原合成酶肽2中。

在最終反應體積25ml 中，GSK3β(5-10mU)被下列藥劑溫育：8mM MOPS7.0，0.2mM EDTA，20μM YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(p)EDEEE(磷 GS2肽)，10mM 醋酸鎂及[γ-^{33}P-ATP](比活性大約500cpm/pmol，濃度視需要而定)。加入 Mg^{2+}[γ-^{33}P-ATP]啓始反應。在室溫下溫育40分鐘，加入3%磷酸溶液15μl)使反應停止。把反應液(10μl)滴在 P30濾墊上，以50mM 磷酸沖洗3次(花5分鐘)，以甲醇沖洗一次，接著乾燥及計數。

從使用上面所陳述的二個實驗方案中的任一個所進行的 GSK3-B 分析的結果中，吾人發現：實施例2C，26，48，53，65，76，77，84，86，95，102，106，119，122，123，126，127，128，129，131，134，135，138，140，141，142，143，144，145，146，147，149，150及151之化合物各具有10μM 以下的 IC_{50}值。

藥學調和物

實施例252

(i)藥錠調和物

含有如式(1)之化合物的藥錠組成物可利用下列方式被製造：把如式(1)之化合物(50mg)及乳糖(BP)(197mg，當作稀釋劑)，硬脂酸鎂(3mg，當作潤滑劑)混合，以已知的方式壓製成錠。

(ii)膠囊調和物

膠囊調和物可利用下列方式被製造：把如式(1)之化合物(100mg)及乳糖(100mg)混合，把混合物充填入標準的不透明硬質明膠膠囊中。

(iii)可注射的調和物 I

注射用的腸胃外組成物可利用下列方式被製造：使如式(1)之化合物(例如鹽的形式)溶於10%丙二醇之水溶液中，得濃度1.5wt%的活心生化合物。過濾溶液加以殺菌，把溶液充填入管瓶中，密封。

(iv)可注射的調和物 II

注射用腸胃外組成物可利用下列方式被製造：使如式(1)之化合物(例如鹽的形式)(2mg/ml)及甘露糖醇(50mg/ml)溶於水中，過濾溶液加以殺菌，把溶液充填入可密封的1ml管瓶中。

(v)皮下注射調和物

皮下注射用組成物可利用下列方式被製造：把如式(1)之化合物及藥劑級玉米油混合，得5mg/ml 濃度。把組成物殺菌，充填入合適的容器中。

實施例253

抗黴菌活性的確定

使用下面的實驗方案來確定如式(1)之化合物的抗黴菌活性。

化合物被黴菌培養板測試，該黴菌培養板包括：近平滑念珠菌(Candida parpsilosis)，熱帶念珠菌(Candida tropicalis)，白色念珠菌(Candida albicans-ATCC 36082)及新型隱球菌(Cryptococcus neoformans)。把試驗黴菌保持在4℃下的 Sabourahd 葡萄糖瓊脂斜面培養。各種黴菌的單懸浮液可利用下列方式被製造：在27℃下在旋轉的桶上在酵母一氮基肉湯(YNB)(有胺基酸(Difco，Detroit，Mich.)pH7.0及0.05嗎啉丙烷磺酸(MOPS)中使酵母生長一整夜。把懸浮液離心，以0.85%食鹽水沖洗2次，把經沖洗的細胞懸浮液超音波4秒(Branson Sonifier，model 350，Danbury，Conn.)。在血球計中把單芽生胞子計數，以0.85%食鹽水調整成所需的濃度。

使用一種肉湯微稀釋法的修飾法來確定試驗化合物的活性。使試驗化合物在 DMSO 中稀釋成1.0mg/ml，接著在YNB 肉湯 pH7.0及 MOPS(Fluconazole 被當成對照組使用)

中稀釋成64μg/ml，得各種化合物的工作原液。使用96井培養板，井1及井3至12以 YNB 肉湯被準備，在井2至11中製作化合物溶液的10倍稀釋液(濃度的範圍是64至0.125μg/ml)。井1擔任分光光度計檢分析的無菌的對照組及空白組。井12擔任生長對照組。微滴定培養板在井2到11中的每一井中被接種10μl(最終的接種物大小是10^4個黴菌/ml)。把經接種的培養板在35℃?下溫育48小時。以渦式混合器 (Vorte-Genie2Mixer，Scientific Industries，Inc.Bolemia，N.Y.)攪拌培養板2分鐘，接著 MIC 值之確定是利用分光光度計(Automatic Microplate Reader，Dupont Instruments，Wilmington，Del.)量測在420nm 的吸光被確定。MIC 終點之定義是展現與對照井相比大約50%(或以上)的生長降低的最低的藥劑濃度。濁度分析之定義最低的藥劑濃度，在該條件下在穴井中的濁度是對照井的50%(IC_{50})以下。最小的溶細胞濃度(MCC)之確定是利用：把從96井培養板到 Sabourahd 葡萄糖瓊脂(SDA)培養板上的所有的穴井施以次培養，在35℃下溫育1至2日，接著檢查生活力。

實施例254

供在活體內的整株植物黴菌感染控制的生物評估用的實驗方案

使如式(1)之化合物溶於丙酮中，接著在丙酮中作成一系列的所需的濃度範圍的稀釋液。最終的處理體積可利

用下列被得到：視病原而定加入9倍體積的0.05%Tween-20™水溶液或0.01%Triton X-100™。

接著利用下面的實驗方案把組成物用於試驗本發明之化合物抗蕃茄枯萎病(Phytophthora infestans)之能力。使蕃茄(Rutgers 品種)在無土壤的泥炭苔基底的盆栽土混合物中生長直到苗株有10-20公分高。以100ppm 的速率把試驗化合物灑在蕃茄株上。經過24小時，以蕃茄枯萎病(馬鈴薯疫病菌(Phytophthora infestans)的含水的芽胞囊懸浮液噴灑在蕃茄上接種，把蕃茄保持在露水室中一整夜。接著把蕃茄移至溫室中直到疾病在未經處理的對照組上發展爲止。

把類似的實驗方案用來測試本發明之化合物抗下列的植物害蟲病的活性：小麥褐斑病(Puccinia)，小麥粉狀黴病(Ervsiphe vraminis)，小麥(Monon 品種)，小麥葉斑病(Septoria tritici)，以及小麥莖衣斑病(Leptosphaeria nodorum)。

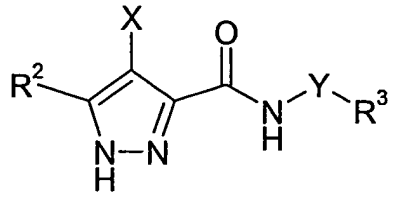
同等物

前面的實施例是爲了舉例說明本發明而被列舉，本發明之範圍不受其限制。吾人將顯而易見：在上面被描述的及在實施例中被舉例說明的本發明之特異的體現可能有許多的修飾及變更，但他們都不可違反本發明之基本原則。這類的修飾及變更都被包括在本申請案中。

五、中文發明摘要

發明之名稱：藥學化合物

本發明提供如式(0)之化合物或彼之鹽類或互變異構物類或 N-氧化物類或溶劑化物類，彼可用於預防或治療由週期素依賴型激酶及糖原合成酶激酶-3仲介的疾病狀態及症狀(如癌)。



(0)

在化學式(0)中：

X 是 R^1-A-NR^4-或5或6員的碳環或雜環；

A 是一個鍵、SO_2、C=O、NR^g(C=O)或 O(C=O)，其中 R^g 是氫或 C_{1-4}烴基(被羥基或 C_{1-4}烷氧基任意取代)；

Y 是一個鍵或伸烷基鍵(長度爲1、2或3個碳原子)；

R^1是氫；有3至12個環原子的碳環或雜環；或 C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列之中的取代基任意取代：鹵素(例如氟)、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、及有3至12個環原子的碳環或雜環，其中烴基的碳原子中的1或2個可被選自氧、硫、NH、SO、SO_2之中的原子或基團任意替代；

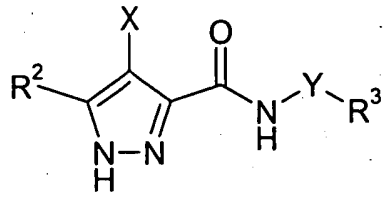
R^2是氫；鹵素；C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)；或C_{1-4}烴基(彼被鹵素(例如氟)、羥基或C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)任意取代)；

R^3選自下列基團之中：氫及有3至12個環原子的碳環及雜環基團；

R^4 是氫或 C_{1-4} 烴基(彼被鹵素(例如氟)、羥基或 C_{1-4}烷氧基(例如甲氧基)任意取代)。

六、英文發明摘要

The invention provides compounds of the formula (0) or salts or tautomers or N-oxides or solvates thereof for use in the prophylaxis or treatment of disease states and conditions such as cancers mediated by cyclin-dependent kinase and glycogen synthase kinase-3.



(0)

In formula (0):

X is a group R^1-A-NR^4- or a 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclic ring;

A is a bond, SO_2, C=O, NR^g(C=O) or O(C=O) wherein R^g is hydrogen or C_{1-4} hydrocarbyl optionally substituted by hydroxy or C_{1-4} alkoxy;

Y is a bond or an alkylene chain of 1, 2 or 3 carbon atoms in length;

R^1 is hydrogen; a carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 12 ring members; or a C_{1-8} hydrocarbyl group optionally substituted by one or more substituents selected from halogen (e.g. fluorine), hydroxy, C_{1-4} hydrocarbyloxy, amino, mono- or di-C_{1-4} hydrocarbylamino, and carbocyclic or heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members, and wherein 1 or 2 of the carbon atoms of the hydrocarbyl group may optionally be replaced by an atom or group selected from O, S, NH, SO, SO_2;

R^2 is hydrogen; halogen; C_{1-4} alkoxy (e.g. methoxy); or a C_{1-4} hydrocarbyl group optionally substituted by halogen (e.g. fluorine), hydroxyl or C_{1-4} alkoxy (e.g. methoxy);

R^3 is selected from hydrogen and carbocyclic and heterocyclic groups having from 3 to 12 ring members; and

R^4 is hydrogen or a C_{1-4} hydrocarbyl group optionally substituted by halogen (e.g. fluorine), hydroxyl or C_{1-4} alkoxy (e.g. methoxy).

公告本

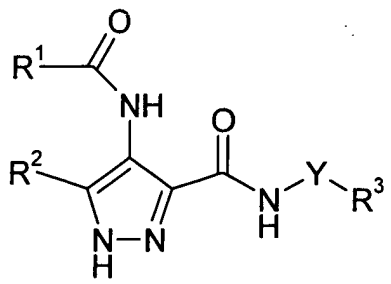
100年9月13日修(更)正本

附件 3A：第093121972號申請專利範圍修正本

民國 100 年 9 月 13 日修正

十、申請專利範圍

1.一種如式(II)化合物：



(II)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類；

其中

Y是一個鍵或長度1、2或3個碳原子的伸烷基；

R^1是有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中該碳環或雜環基團係未被取代或被一或多個取代基R^{10}取代；或C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、及有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中該碳環或雜環基團係未被取代或被一或多個取代基R^{10}取代；

R^2是氫或甲基；

R^3選自：有3至12個環原子的非芳香碳環及雜環基團，其中該碳環或雜環基團係未被取代或被一或多個取代基R^{10}取代；以及

及R^{10}係選自：鹵素、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3至12個環原子的碳環及雜環基團、基團R^a-R^b，其中R^a是一個鍵、O、CO

、$X^1C(X^2)$、$C(X^2)X^1$、$X^1C(X^2)X^1$、S、SO、SO_2、NR^c、SO_2NR^c或NR^cSO_2，及R^b選自：氫、有3至12個環原子的碳環及雜環基團、及C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、酮基、鹵素、氰基、硝基、羧基、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、有3至12個環原子的碳環及雜環基團；

R^c選自：氫及C_{1-4}烴基；及

X^1是O、S或NR^c，X^2是=O、=S或$=NR^c$；

前提是當取代基R^{10}包括或包含碳環或雜環基團時，該碳環或雜環基團可爲未經取代的或本身可被一或多個另外取代基R^{10}取代，及其中(a)此另外取代基R^{10}包含碳環或雜環基團時，該碳環或雜環基團本身未被另外取代；或(b)該另外取代基R^{10}不包含碳環或雜環基團，但係選自R^{10}定義中所述其他基團。

2.如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^2是氫。

3.如申請專利範圍第1項之化合物，其中Y是含有1或2個碳原子之伸烷基。

4.如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1是有3至12個環原子的碳環或雜環基團。

5.如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1是C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟、羥基、C_{1-4}烴氧基、胺基，一或二-C_{1-4}烴胺基，及有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基的碳原子中的1或2個可被選自O，S，NH，SO，SO_2的原子或基團任意替代。

6.如申請專利範圍第5項之化合物，其中R^1是C_{1-4}烴基，彼被有3至12個環原子的碳環或雜環基團取代。

7.如申請專利範圍第4項之化合物，其中該碳環及雜環基團是單環的基團或雙環的基團。

8.如申請專利範圍第7項之化合物，其中該單環及雙環的基團是芳基。

9.如申請專利範圍第8項之化合物，其中該芳基是被取代的或未被取代的苯基。

10.如申請專利範圍第7項之化合物，其中該單環及雙環的基團是雜芳基。

11.如申請專利範圍第10項之化合物，其中該雜芳基含有至多4個選自氮、硫及氧的雜原子，該雜芳基選自：單環的5員環基團，單環的6員環基團，由稠合的5員環及6員環形成的二環基團，由二個稠合的6員環形成的二環基團。

12.如申請專利範圍第11項之化合物，其中該雜芳基選自：呋喃基、吲哚基、2，3-二氫-苯並[1，4]-二氧雜環己烯基、吡唑基、吡唑並[1，5-a]吡啶基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、喹啉基、吡咯基、咪唑基及噻吩基。

13.如申請專利範圍第11項之化合物，其中該雜芳基選自：吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、吡嗪基、噠嗪基、嘧啶基、三嗪基、三唑基、四唑基、喹啉基、異喹啉基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、

色滿基、硫代色滿基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、異苯並呋喃基、吲哚基、異吲哚基、吲哚嗪基(indolizinyl)、吲哚滿基、異吲哚滿基、嘌呤基、吲唑基、苯並二噁茂基、色烯基、異色烯基、異色滿基、苯並二噁烷基、喹嗪基、苯並噁嗪基、苯並二嗪基、吡啶並吡啶基、喹噁啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基及蝶啶基。

14.如申請專利範圍第13項之化合物，其中該雜芳基選自：吲哚基、四唑基、吡啶基、三唑基、噁唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、吡咯基及吡嗪基。

15.如申請專利範圍第7項之化合物，其中該單環的及雙環的基團是非芳香基團。

16.如申請專利範圍第15項之化合物，其中該非芳香基團是雜環基，彼含有1，2，3或4個選自氮、氧及硫的雜原子環原子。

17.如申請專利範圍第15項之化合物，其中該非芳香基團選自：

(i)碳環基團，如未被取代的或被取代的單環的環烷基；

(ii)5，6及7員的單環的雜環基團，如嗎啉、哌啶、吡咯烷、吡咯烷酮、吡喃、二氫噻吩、二氫吡喃、二氫呋喃、二氫噻唑、四氫呋喃、四氫噻吩、二噁烷、四氫吡喃、咪唑啉、咪唑烷酮、噁唑啉、噻唑啉、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪及N-烷基哌嗪；

(iii)硫代嗎啉及彼之S-氧化物及S，S-二氧化物；以及

(iv)N-烷基哌啶。

18.如申請專利範圍第15項之化合物，其中該雜環基選自：嗎啉、哌啶、吡咯烷、吡咯烷酮、吡喃、二氫噻吩、二氫吡喃、二氫呋喃、二氫噻唑、四氫呋喃、四氫噻吩、二噁烷、四氫吡喃、咪唑啉、咪唑烷酮、噁唑啉、噻唑啉、吡唑啉、吡唑烷、哌嗪、N-烷基哌嗪。

19.如申請專利範圍第4項之化合物，其中該取代基R^{10}選自：基團R^{10a}，彼選自：鹵素、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧酸、基團R^a-R^b，其中R^a是一個鍵、O、CO、$X^3C(X^4)$、$C(X^4)X^3$、$X^3C(X^4)X^3$、S、SO或SO_2，R^b選自：氫及C_{1-8}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、酮基、鹵素、氰基、硝基、羧基及有3至6個環原子的單環的非芳香碳環或雜環基團。

20.如申請專利範圍第19項之化合物，其中該取代基選自：鹵素、羥基、三氟甲基、基團R^a-R^b，其中R^a是一個鍵或O，R^b選自：氫及C_{1-4}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、鹵素及5及6員的飽和碳環及雜環基團。

21.如申請專利範圍第4項之化合物，其中R^1是在環的2，3，4，5或6的位置上有1、2或3個取代基的苯基。

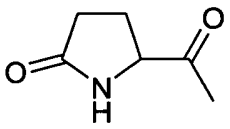
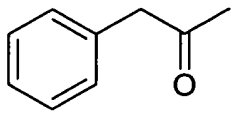
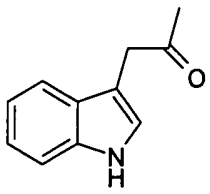
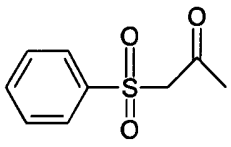
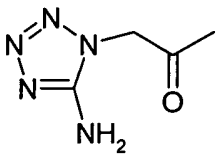
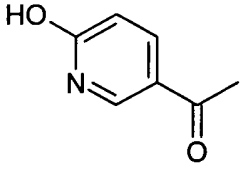
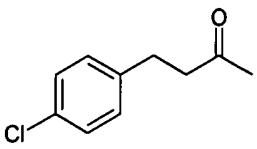
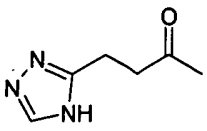
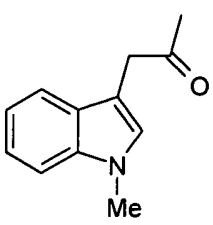
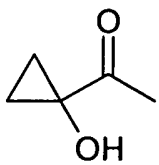
22.如申請專利範圍第21項之化合物，其中該苯基是2-被單取代的、3-被單取代的、2，6-被雙取代的、2，3-被雙取代的、2，4-被雙取代的、2，5-被雙取代的、2，3，6-被三取代的或2，4，6-被三取代的基團。

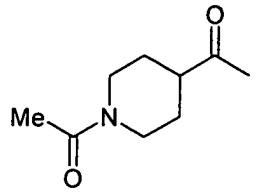
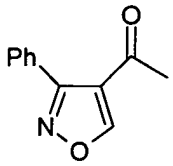
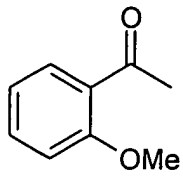
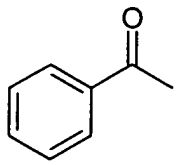
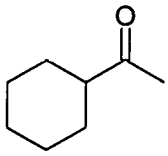
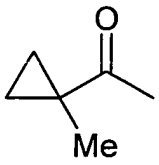
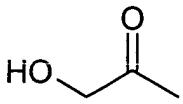
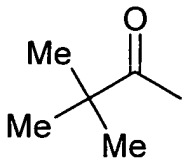
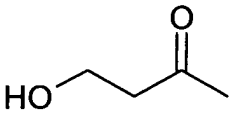
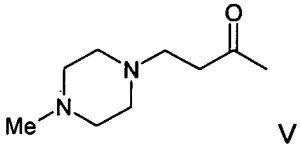
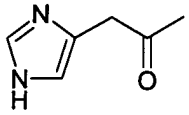
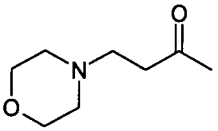
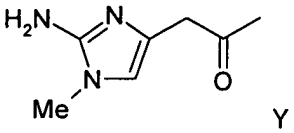
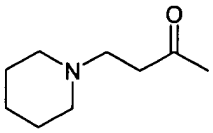
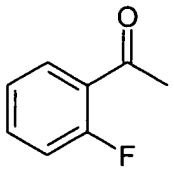
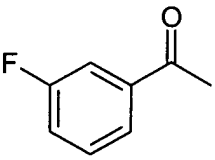
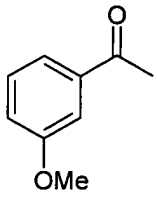
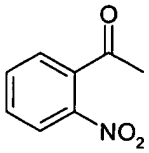
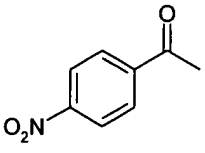
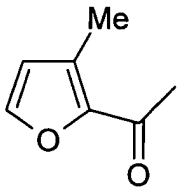
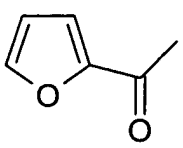
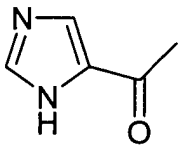
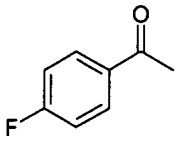
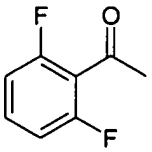
23.如申請專利範圍第22項之化合物，其中該苯基是：

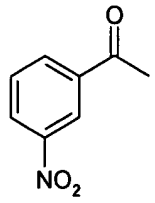
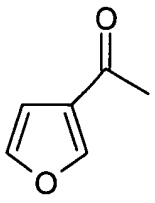
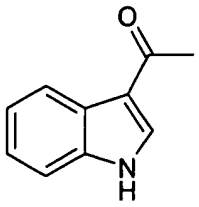
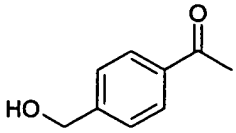
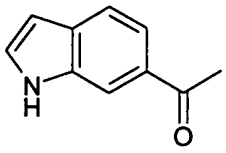
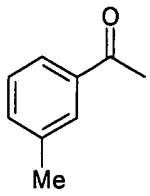
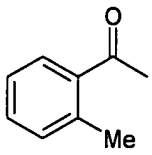
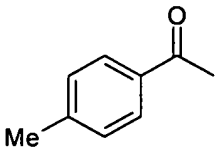
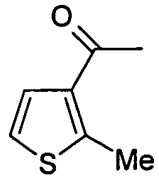
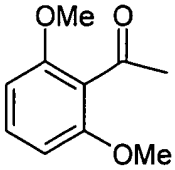
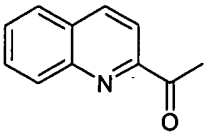
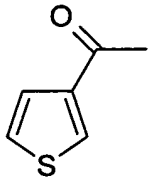
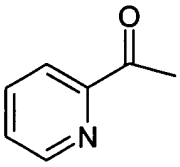
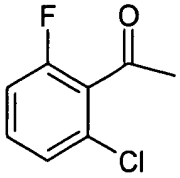
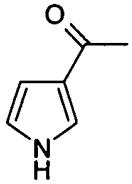
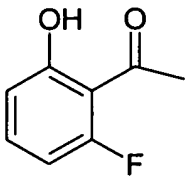
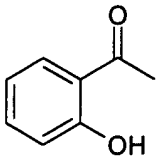
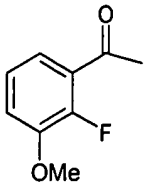
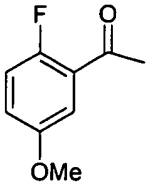
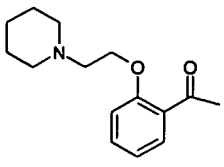
(i)在2的位置被單取代，或在2及3個的位置被雙取代，或在2及6的位置被雙取代，取代基選自：氟、氯及R^a-R^b，其中R^a是O，R^b是C_{1-4}烷基；或

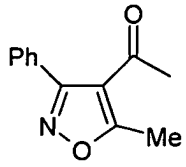
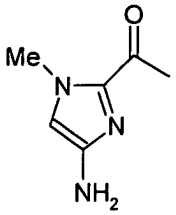
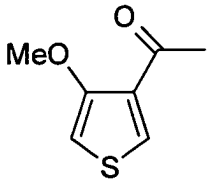
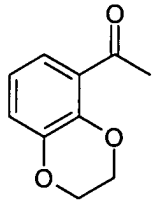
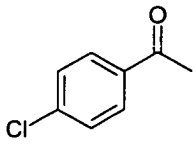
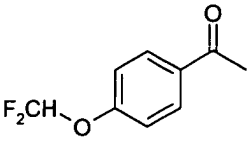
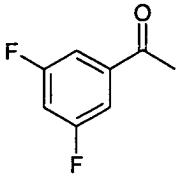
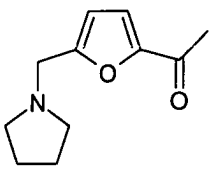
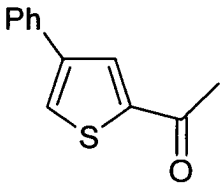
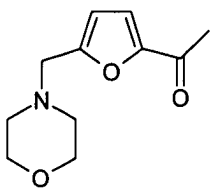
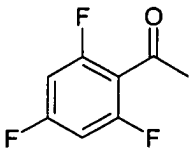
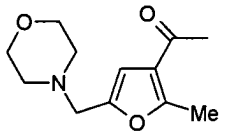
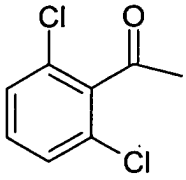
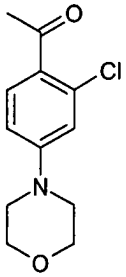
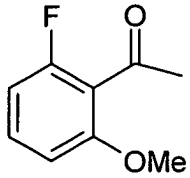
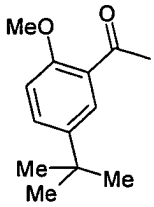
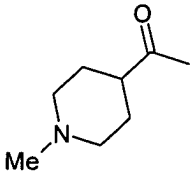
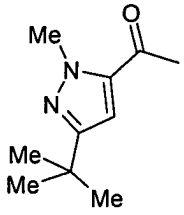
(ii)在2的位置被單取代，取代基選自：氟；氯；被一或多個氟原子任意取代的C_{1-4}烷氧基；或在2及5的位置被選自氟、氯及甲氧基的取代基雙取代。

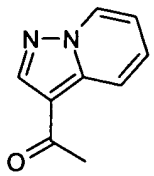
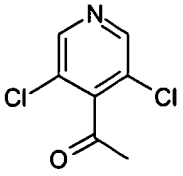
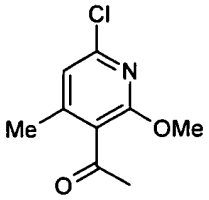
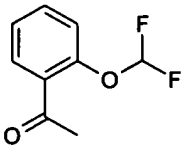
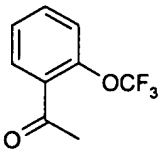
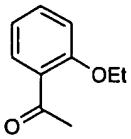
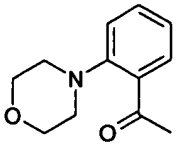
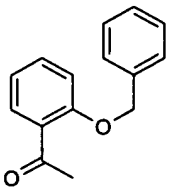
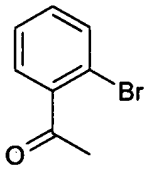
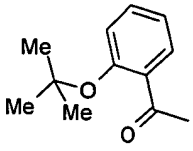
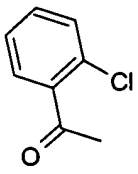
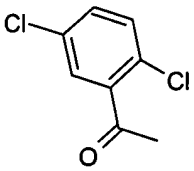
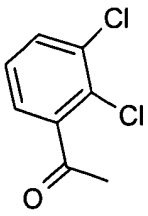
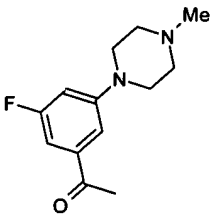
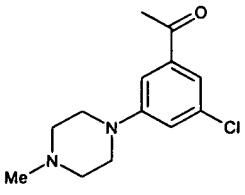
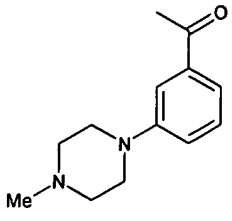
24.如申請專利範圍第1項之化合物，其中A是CO，R^1-CO-選自此處表1中所列出的基團：

CH_3-C(=O)- A	CF_3-C(=O)- B	 C	 D
 E	 F	 G	 H
 I	 J	 K	 L

 M	 N	 O	 P
 Q	 R	 S	 T
 U	 V	 W	 X
 Y	 Z	 AA	 AB
 AC	 AD	 AE	 AF
 AG	 AH	 AI	 AJ

 AK	 AL	 AM	 AN
 AO	 AP	 AQ	 AR
 AS	 AT	 AU	 AV
 AW	 AX	 AY	 AZ
 BA	 BB	 BC	 BD

 BE	 BF	 BG	 BH
 BI	 BJ	 BK	 BL
 BM	 BN	 BO	 BP
 BQ	 BR	 BS	
	 BV	 BW	 BX

 BY	 BZ	 BAA	 BAB
 BAC	 BAD	 BAE	 BAF
 BAG	 BAH	 BAI	 BAJ
 BAK	 BAL	 BAM	 BAN
 BAO			

。

25.如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1選自：

(i)苯基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟；

氯；羥基；5員及6員的飽和雜環基團(含有1個或2個選自O、N及S的雜原子)，該雜環基團被一或多個C_{1-4}烷基任意取代；C_{1-4}烴氧基；C_{1-4}烴基；其中該C_{1-4}烴基及C_{1-4}烴氧基被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、氟、C_{1-2}烷氧基、胺基、一或二-C_{1-4}烷基胺基、苯基、鹵代苯基、飽和碳環基團(有3至7個環原子)或飽和雜環基團(有5或6個環原子；以及含有至多2個選自O、S及N的雜原子)；或2，3-二氫-苯並[1，4]二氧雜環己烯基；或

(ii)單環雜芳基團(含有一或二個選自O、S及N的雜原子)；或雙環雜芳基團(含有一個選自O、S及N的雜原子)；該單環及雙環的雜芳基團各被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟；氯；C_{1-3}烴氧基；及C_{1-3}烴基，彼被下列基團任意取代：羥基、氟、甲氧基或5員或6員的飽和碳環或雜環基團(含有至多2個選自O、S及N的雜原子)；

(iii)被取代的或未被取代的環烷基(有3至6個環原子)；及

(iv)C_{1-4}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟；羥基；C_{1-4}烴氧基；胺基；一或二-C_{1-4}烴胺基；有3至12個環原子的碳環或雜環基團，其中烴基的碳原子中的一個可被選自O、NH、SO及SO_2的原子或基團任意替代。

26.如申請專利範圍第25項之化合物，其中R^1選自取代基(i)，其中(i)是由下列所組成：苯基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：氟；氯；羥基；C_{1-3}烴氧基；及C_{1-3}烴基，其中C_{1-3}烴基被一或多個選自下列的取代

基任意取代：羥基、氟、C_{1-2}烷氧基、胺基、一及二-C_{1-4}烷胺基、飽和碳環基團(有3至7個環原子)或飽和雜環基團(有5或6個環原子，以及含有至多2個選自O、S及N的雜原子)。

27.如申請專利範圍第26項之化合物，其中R^1選自取代基(i)、(ii)及(iii)。

28.如申請專利範圍第26項之化合物，其中R^1選自取代基(i)。

29.如申請專利範圍第28項之化合物，其中R^1是未取代之苯基或2-被單取代的、3-被單取代的、2，3-被雙取代的、2，5-被雙取代的或2，6-被雙取代的苯基，或2，3-二氫-苯並[1，4]-二氧雜環己烯基，其中該取代基選自：鹵素；羥基；C_{1-3}烷氧基，C_{1-3}烷基，其中該C_{1-3}烷基被下列基團任意取代：羥基、氟、C_{1-2}烷氧基、胺基、一及二-C_{1-4}烷胺基、或飽和碳環基團(有3至6個環原子)及/或飽和雜環基團(有5或6個環原子及含有1或2個選自N及O的雜原子)。

30.如申請專利範圍第29項之化合物，其中R^1選自：未被取代的苯基、2-氟苯基、2-羥基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基、2-(2-吡咯烷-1-基)乙氧基)-苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、2，6-二氟苯基、2-氟-6-羥基苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟-5-甲氧基苯基、2-氯-6-甲氧基苯基、2-氟-6-甲氧基苯基、2，6-二氯苯基及2-氯-6-氟苯基；以及任意進一步地選自5-氟-2-甲氧基苯基。

31.如申請專利範圍第30項之化合物，其中R^1選自：2，6-二氟苯基、2-氟-6-甲氧基苯基、2，6-二氯苯基及2-氯-6-氟苯基。

32.如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^3選自有3至6個環原子的單環的碳環及雜環基團。

33.如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^3係選自：環烷基、氧雜-環烷基、氮雜-環烷基、二氮雜-環烷基、二氧雜-環烷基及氮雜-氧雜環烷基，以及任意地選自C_{7-10}氮雜二環烷基，其中該非芳香基團被一或多個取代基R^{10}或R^{10a}(如申請專利範圍第1項中所定義的)任意取代。

34.如申請專利範圍第33項之化合物，其中該非芳香基團選自：被取代的及未被取代的環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫吡喃、嗎啉、四氫呋喃、哌啶及吡咯烷基團。

35.如申請專利範圍第34項之化合物，其中該非芳香基團選自：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、四氫吡喃、四氫呋喃、哌啶及吡咯烷基團。

36.如申請專利範圍第32項之化合物，其中該碳環及雜環基團被1、2或3個選自下列的取代基取代：

- 鹵素
- C_{1-4}烷氧基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：鹵素、羥基、C_{1-2}烷氧基及5員及6員的飽和雜環(含有1或2個選自O、N及S的雜原子)，該雜環進一步被一或多個C_{1-4}基團任意取代，其中S(存在時)可以S、SO或SO_2存在

；

・C_{1-4}烴基，彼被一或多個選自下列的基團任意取代：鹵素、羥基、C_{1-4}烷氧基、胺基、C_{1-4}烷基磺醯胺基、3至6員的環烷基、苯基(被一或多個選自鹵素、甲基、甲氧基及胺基的取代基任意取代)及5及6員的飽和雜環(含有1或2個選自O、N及S的雜原子)，該雜環進一步被一或多個C_{1-4}基團任意取代，其中S(存在時)可以S、SO或SO_2存在；

・羥基；

・胺基、一-C_{1-4}烷胺基、二-C_{1-4}烷胺基、苄氧羰基胺基及C_{1-4}烷氧羰基胺基；

・羧基及C_{1-4}烷氧羰基；

・C_{1-4}烷胺基磺醯基及C_{1-4}烷基磺醯胺基；

・C_{1-4}烷基磺醯基；

・基團O-Het^s或NH-Het^s，其中Het^s是5或6員的飽和雜環(含有1或2個選自O、N及S的雜原子)，該雜環進一步被一或多個C_{1-4}基團)任意取代，其中S(存在時)可以S、SO或SO_2存在；

・5及6員的飽和雜環(含有1或2個選自O、N及S的雜原子)，該雜環進一步被一或多個C_{1-4}基團任意取代，其中S(存在時)可以S、SO或SO_2存在；

・酮基；

・6員的芳基及雜芳基環(含有至多2個氮環原子)，彼被一或多個選自鹵素、甲基及甲氧基的取代基任意取代。

37.如申請專利範圍第5項之化合物，其中R^3選自：

・單環的芳基，彼被1-4個取代基R^{10}或R^{10a}任意取代；

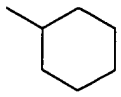
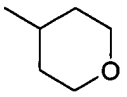
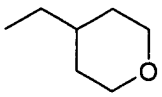
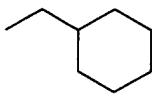
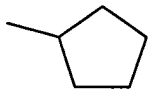
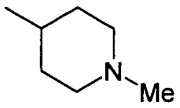
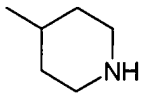
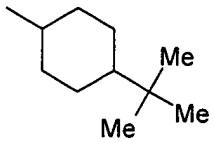
・C_3-C_7環烷基，彼被1-4個取代基R^{10}或R^{10a}任意取代；

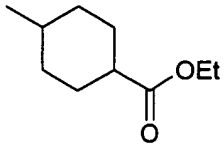
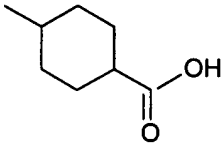
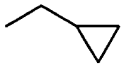
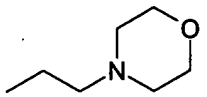
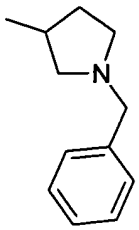
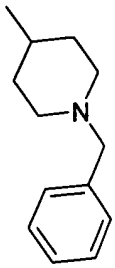
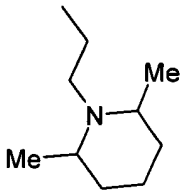
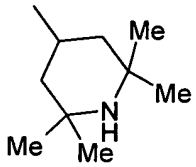
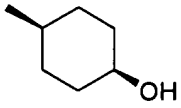
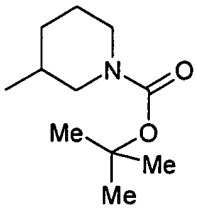
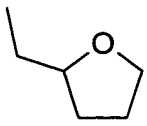
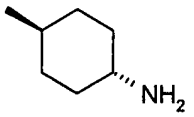
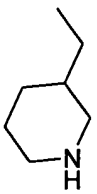
・飽和的5員的雜環(含有1個選自O、N及S的環雜原子)，彼可被一個酮基及/或被1-4個取代基R^{10}或R^{10a}任意取代；

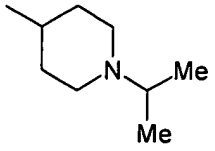
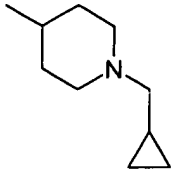
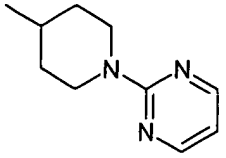
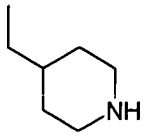
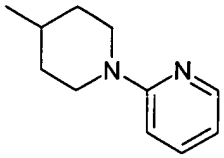
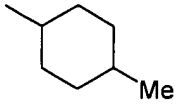
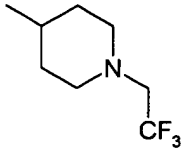
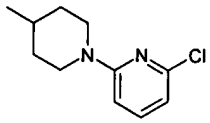
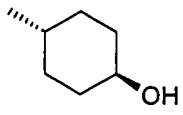
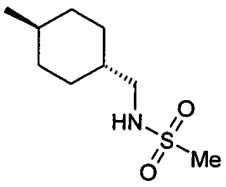
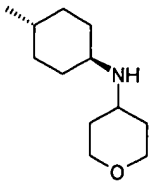
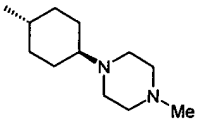
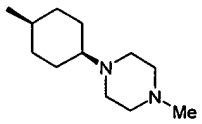
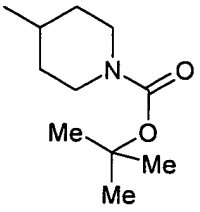
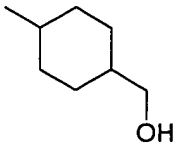
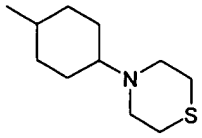
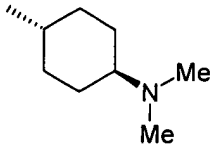
・飽和的6員的雜環(含有1個或2個選自O、N及S的環雜原子)，彼可被一個酮基及/或被1-4個取代基R^{10}或R^{10a}任意取代；

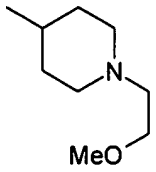
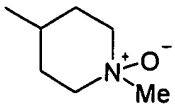
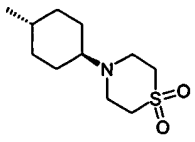
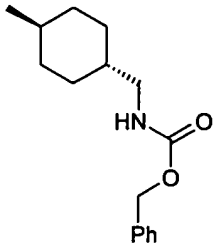
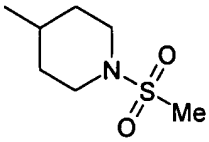
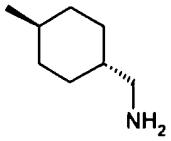
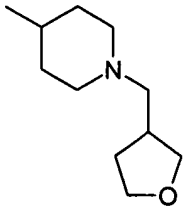
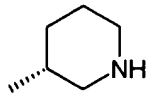
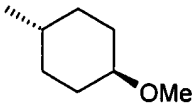
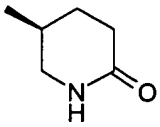
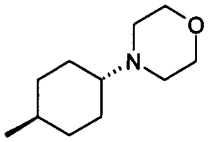
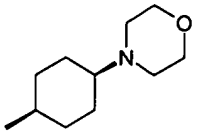
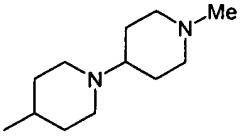
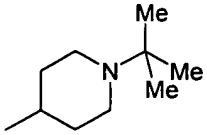
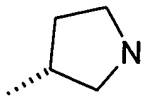
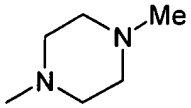
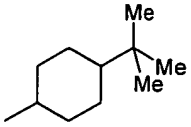
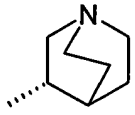
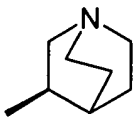
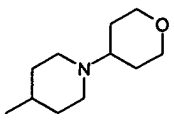
・單氮雜二環烷基及二氮雜二環烷基(各有7至9個環原子)，彼被1-4個取代基R^{10}或R^{10a}任意取代。

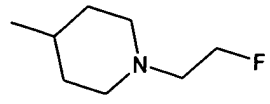
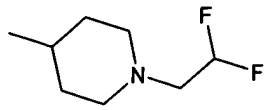
38.如申請專利範圍第1項之化合物，其中基團Y-R^3選自此處如下表2中所陳述的基團：

 CD	 CE	 CF	 CG
			 CK
 CL	 CM	 CN	

		 CR	 CS
 CT			 CW
 CX	 CY	 CZ	 DA
		 DH	
 DJ		 DL	
 DN		 DP	

	 DS		
 DV	 DW	 DX	 DY
 DZ	 EA	 EB	 EC
 ED	 EE	 EF	 EG
 EH	 EI	 EJ	 EK

 EL	 EM	 EN	 EO
 EP	 EQ	 ER	 ES
 ET	 EU		
 EX	 EY	 EZ	 FA
 FB	 FC	 FD	 FE
 FF			 FI

 FJ			
 FN			

。

39.如申請專利範圍第38項之化合物，其中基團Y-R^3選自：在表2中所陳述的基團CL、CM、ES、ET及FC。

40.如申請專利範圍第1項之化合物，其中R^1是基團R^{1a}-$(V)_n$-，其中：

n是0或1；

V選自CH_2、CH_2CH_2及SO_2CH_2；及

R^{1a}是碳環或雜環基團，彼選自：

苯基；

5員的雜芳基環(有至多4個選自N、O及S的雜原子環原子)；

6員的雜芳基環(含有1或2個氮環原子)；

5或6員的飽和的非芳香雜環(含有1或2個選自N、O、S及SO_2的雜原子環原子)；

C_{3-6}環烷基；吲哚；喹啉；

其中各個碳環及雜環基團R^{1a}可被一或多個選自下列的取代基任意取代：5或6員的飽和的非芳香碳環及雜環基團(含有至多2個選自N、O、S及SO_2的雜原子環原子)；羥基

；胺基；酮基；一-C_{1-4}烷胺基；二-C_{1-4}烷胺基；氟；氯；硝基；C_{1-4}烷基-$(O)_q$-，其中q是0或1，C_{1-4}烷基基團被下列任意取代：氟、羥基、C_{1-2}烷氧基或5或6員的飽和的非芳香碳環或雜環基團(含有至多2個選自N、O、S及SO_2的雜原子環原子)；苯基及C_{1-2}-伸烷基二氧基。

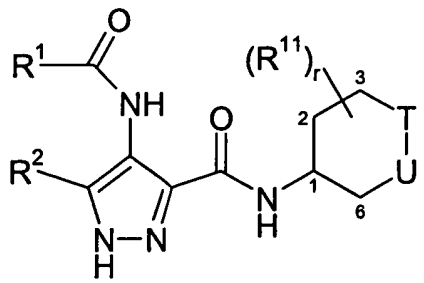
41.如申請專利範圍第1項之化合物，其中Y是一個鍵、CH_2、CH_2CH_2或$CH_2CH(CH_3)$。

42.如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

(i)R^1不含有被取代的四唑基團；及/或

(ii)R^3不代表包含稠合的5員及6員環及含有2至4個氮環原子的二環基團。

43.如申請專利範圍第1項之化合物，彼有如式(IV)之化學式：



(IV)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類；

任意的第二鍵或許存在於碳原子1及2之間；

U及T中的一者選自：CH_2、CHR^{13}、$CR^{11}R^{13}$、NR^{14}、$N(O)R^{15}$、O及$S(O)_t$；U及T中的另一者選自：NR^{14}、O、CH_2、CHR^{11}、$C(R^{11})_2$及C=O；r是0、1、2、3或4；t是0、1或2；

R^{11}選自：氫、鹵素、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

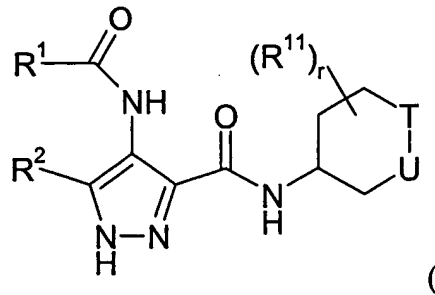
R^{13}選自氫、NHR^{14}、NOH、NOR^{14}及R^a-R^b；

R^{14}選自氫及R^d-R^b；

R^d選自一個鍵、CO、$C(X^2)X^1$、SO_2及SO_2NR^c；及

R^{15}選自C_{1-4}飽和的烴基，彼被羥基、C_{1-2}烷氧基、鹵素或單環的5或6員的碳環或雜環基團任意取代；條件是U及T不能同時是氧。

44.如申請專利範圍第43項之化合物，彼有如式(IVa)之結構：



(IVa)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類；

其中U及T中的一者選自：CH_2、CHR^{13}、$CR^{11}R^{13}$；NR^{14}、$N(O)R^{15}$、O及$S(O)_t$；U及T中的另一者選自CH_2、CHR^{11}、$C(R^{11})_2$及C=O；r是0、1或2；t是0、1或2；

R^{11}選自氫及C_{1-3}烷基；

R^{13}選自氫及R^a-R^b；

R^{14}選自氫及R^d-R^b；

R^d選自一個鍵、CO、$C(X^2)X^1$、SO_2及SO_2NR^c；及

R^{15}選自C_{1-4}飽和的羥基，彼被烴基、C_{1-2}烷氧基、鹵素或單環的5或6員的碳環或雜環基團任意取代。

45.如申請專利範圍第44項之化合物，其中T選自：CH_2、CHR^{13}、$CH^{11}R^{13}$、NR^{14}、$N(O)R^{15}$、O及$S(O)_t$。

46.如申請專利範圍第44項之化合物，其中U選自：CH_2、CHR^{11}、$C(R^{11})2$及C=O。

47.如申請專利範圍第44項之化合物，其中R^{11}選自氫及甲基。

48.如申請專利範圍第44項之化合物，其中R^{13}選自：氫及R^a-R^b，其中，R^b選自：氫；有3至7個環原子的單環的碳環及雜環基團；C_{1-4}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、酮基、鹵素、胺基、一或二-C_{1-4}烴胺基、及有3至7個環原子的單環的碳環及雜環基團。

49.如申請專利範圍第48項之化合物，其中R^{13}選自；氫；羥基；鹵素；氰基；胺基；單-C_{1-4}飽和烴胺基；二-C_{1-4}飽和烴胺基；單環的5或6員的碳環及雜環基團；C_{1-4}飽和烴基，彼被下列任意取代：羥基、C_{1-2}烷氧基、鹵素或單環的5或6員的碳環或雜環基團。

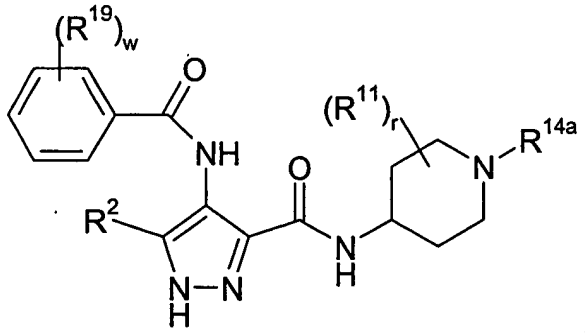
50.如申請專利範圍第49項之化合物，其中R^{13}選自：羥基、胺基、C_{1-2}烷胺基、C_{1-4}烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}烷基磺醯胺基、羥基-C_{1-2}烷基、C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}烷基、羧基、C_{1-4}烷氧羰基及胺基-C_{1-2}烷基。

51.如申請專利範圍第45項之化合物，其中R^{14}選自：氫及R^d-R^b，其中R^b選自：氫；有3至7個環原子的單環的碳環及雜環基團；C_{1-4}烴基，彼被一或多個選自下列的取代基任意取代：羥基、酮基、鹵素、胺基、一或二-C_{1-4}烴

胺基、有3至7環原子的單環的碳環及雜環基團。

52.如申請專利範圍第51項之化合物，其中R^{14}選自：氫、C_{1-4}烷基，彼被下列任意取代：氟或5或6員的飽和雜環基團、環丙基甲基、被取代的或未被取代的吡啶基-C_{1-2}烷基、被取代的或未被取代的苯基-C_{1-2}烷基、C_{1-4}烷氧羰基、被取代的及未被取代的苯基-C_{1-2}烷氧羰基、被取代的及未被取代的5及6員的雜芳基(如吡啶基及嘧啶基、C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}烷基、及C_{1-4}烷基磺醯基。

53.如申請專利範圍第44項之化合物，彼有如式(Va)之結構：



(Va)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類；其中R^{14a}選自：氫、被氟任意取代之C_{1-4}烷基、環丙基甲基、苯基-C_{1-2}烷基、C_{1-4}烷氧羰基、苯基-C_{1-2}烷氧羰基、C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}烷基、及C_{1-4}烷基磺醯基，其中苯基部份(當存在時)被一至三個選自下列的取代基任意取代：氟、氯、C_{1-4}烷氧基(被氟或C_{1-2}-烷氧基任意取代)、及C_{1-4}烷基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)；

w是0，1，2或3；

R^2是氫或甲基；

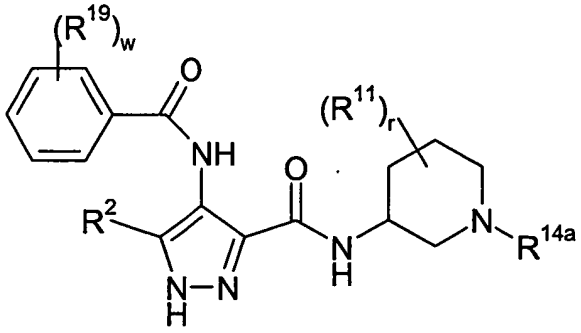
R^{11}係選自氫、鹵素、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

r是0、1或2；及

R^{19}選自：氟；氯；C_{1-4}烷氧基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)；C_{1-4}烷基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)。

54. 如申請專利範圍第53項之化合物，其中R^2是氫。

55.如申請專利範圍第45項之化合物，彼有如式(Vb)之結構：



(Vb)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類；其中R^{14a}選自：氫、被氟任意取代之C_{1-4}烷基、環丙基甲基、苯基-C_{1-2}烷基、C_{1-4}烷氧羰基、苯基-C_{1-2}烷氧羰基、C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}烷基、及C_{1-4}烷基磺醯基，其中苯基部份(當存在時)被一至三個選自下列的取代基任意取代：氟、氯、C_{1-4}烷氧基(被氟或C_{1-2}-烷氧基任意取代)、及C_{1-4}烷基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)；

w是0，1，2或3；

R^2是氫或甲基；

R^{11}係選自氫、鹵素、C_{1-3}烷基及C_{1-3}烷氧基；

r是0、1或2；及

R^{19}選自：氟；氯；C_{1-4}烷氧基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)；及C_{1-4}烷基(被氟或C_{1-2}烷氧基任意取代)。

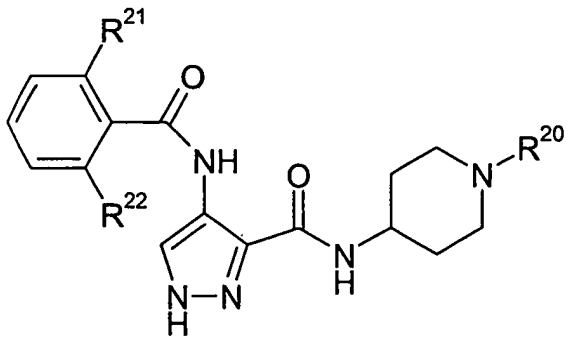
56.如申請專利範圍第53項之化合物，其中w是0或w是1、2或3，該苯基環是2-被單取代的、3-被單取代的、2，6-被雙取代的、2，3-被雙取代的、2，4-被雙取代的、2，5-被雙取代的、2，3，6-被三取代的或2，4，6-被三取代的。

57.如申請專利範圍第56項之化合物，其中該苯基環在2及6的位置上被選自氟、氯及甲氧基的取代基雙取代。

58.如申請專利範圍第44項之化合物，其中R^{11}是氫。

59.如申請專利範圍第44項之化合物其中R^{14a}是氫或甲基。

60.一種如式(VIa)之化合物：



(VIa)

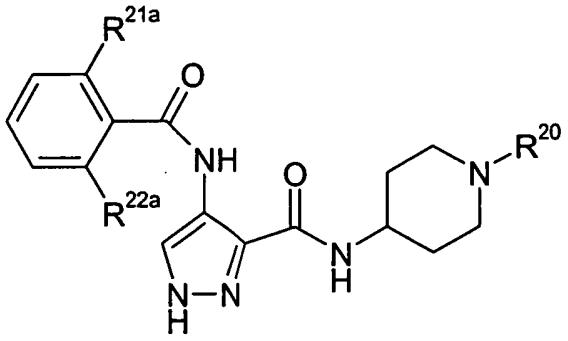
或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類；其中R^{20}選自氫及甲基；

R^{21}選自氟及氯；及

R^{22}選自氟、氯及甲氧基；或

R^{21}及R^{22}中的一者是氫，另一者選自：氯、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及苄氧基。

61.一種如式(VIb)之化合物：



(VIb)

或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類；其中R^{20}選自氫及甲基；

R^{21a}選自氟及氯；及

R^{22a}選自氟、氯及甲氧基。

62.如申請專利範圍第61項之化合物或彼之鹽類或互變異構物類或N-氧化物類，該化合物選自：

4-(2，6-二氟-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸哌啶-4-基醯胺；

4-(2，6-二氟-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸(1-甲基-哌啶-4-基)-醯胺；

4-(2，6-二氯-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸哌啶-4-基醯胺；

4-(2-氟-6-甲氧基-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸哌啶-4-基醯胺。

63.如申請專利範圍第61項之化合物，該化合物爲4-(2

，6-二氯-苯甲醯胺基)-1H-吡唑-3-羧酸哌啶-4-基醯胺或彼之鹽。

64.如申請專利範圍第1項所定義之式(II)之化合物，條件是：

(a-i)NH(C=O)R^1及R^3各不代表含有馬來醯亞胺基團的基團，其中該馬來醯亞胺基團有氮原子連接在彼之3及4的位置上；及/或

(a-ii)R^1不代表含有嘌呤核苷基團的基團；及/或

(a-iii) NH(C=O)R^1及R^3各不代表含有環丁烯-1，2-二酮基團的基團，其中該環丁烯-1，2-二酮基團有氮原子連接在彼之3及4的位置上；及/或

(a-iv) NH(C=O)R^1不代表含有與被取代的或未被取代的吡啶、二嗪、三嗪基團連接的被取代的或未被取代的吡唑-3-基胺基團的基團；及/或

(a-v)當Y-R^3是烷基或環烷基，則R^1不代表被取代的或未被取代的四氫萘、四氫喹啉、四氫色滿或四氫硫代色滿基團；及/或

(a-vi)R^3不代表含有1，2，8，8a-四氫-7-甲基-環丙[c]吡咯並[3，2，e]吲哚-4-(5H)-酮基團的基團；及/或

(a-vii) NH(C=O)R^1不代表4-(第三丁氧羰基胺基)-3-甲基咪唑-2-基羰基胺基；及/或

(b-i)R^3不代表被橋連的氮雜二環基團；及/或

(b-ii)當R^1或R^3含有有$S(=O)_2$環原子的雜環與碳環稠合的基團時，該碳環不代表被取代的或未被取代的苯環。

65.如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物是鹽的形式。

66.如申請專利範圍第64項之化合物，其中該化合物是鹽的形式。

67.一種藥學組成物，彼含有如在申請專利範圍第1至66項中的任何一項中所定義的化合物及藥學上可接受的載體。

68.如申請專利範圍第67項之藥學組成物，其係爲適合用於靜脈注射之形式。

69. 如申請專利範圍第67項之藥學組成物，其係適合經由注射或灌注投服。

70.一種抑制週期素依賴型激酶的藥學組成物，該藥學組成物包含如申請專利範圍第1至66項中的任何一項中所定義的激酶抑制性化合物。

71.一種藉由抑制週期素依賴型激酶之活性以調節細胞作用的藥學組成物，該藥學組成物包含如申請專利範圍第1至66項中的任何一項中所定義之化合物。

72.一種供治療包含或起源於哺乳動物體內異常的細胞生長之疾病或症狀用的藥學組成物，該藥學組成物包含抑制異常的細胞生長之有效量的如申請專利範圍第1至66項中的任何一項中所定義的化合物。

73.一種供治療包含或起源於哺乳動物體內異常的細胞生長之疾病或症狀用的藥學組成物，該藥學組成物包含抑制CDK活性的有效量的如申請專利範圍第1至66項中的

任何一項中所定義的化合物。

74.一種治療由糖原合成酶激酶-3所仲介的疾病狀態或症狀用的藥學組成物，該藥學組成物包含如申請專利範圍第1至66項中的任何一項中所定義的化合物。

75.一種抑制糖原合成酶激酶-3的藥學組成物，該藥學組成物包含如申請專利範圍第1至66項中的任何一項中所定義的激酶抑制性化合物。

76.一種藉由抑制糖原合成酶激酶-3之活性以調節細胞作用(例如細胞分裂作用)的藥學組成物，該藥學組成物包含如申請專利範圍第1至66項中的任何一項中所定義的化合物。

77.一種供治療包含或起源於哺乳動物體內異常的細胞生長之疾病或症狀用的藥學組成物，該藥學組成物包含抑制糖原合成酶激酶-3的活性的有效量的如申請專利範圍第1至66項中的任何一項中所定義的化合物。

78.一種包含如申請專利範圍第1至66項中的任何一項所定義的化合物的藥學組成物，該藥學組成物係用於治療選自增生性疾病及病毒性感染、自體免疫疾病及神經變性疾病的疾病狀態或症狀。

79.如申請專利範圍第78項之藥學組成物，其係用於治療增生性失調症。

80.如申請專利範圍第79項之藥學組成物，其中該增生性失調症係癌症。

81.如申請專利範圍第80項之藥學組成物，其中該癌

症係選自：膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎癌、表皮癌、肝癌、肺癌、食道癌、膽囊癌、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、前列腺癌、或皮膚癌；淋巴系之造血器官腫瘤；骨髓系之造血器官腫瘤；甲狀腺濾泡癌；間充質起端之腫瘤；中樞或周圍神經系統之腫瘤；黑色素瘤；精細胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；著色性乾皮病；角質棘皮瘤；甲狀腺濾泡癌；或Kaposi氏肉瘤。

82. 如申請專利範圍第80項之藥學組成物，其中該癌症係外膜細胞淋巴瘤。

83.如申請專利範圍第81項之藥學組成物，其中該淋巴系之造血器官腫瘤爲白血病、急性淋巴細胞白血病、B細胞淋巴癌、T細胞淋巴癌、Hodgkin氏淋巴癌、非Hodgkin氏淋巴癌、毛髮細胞淋巴癌或Burkett氏淋巴癌。

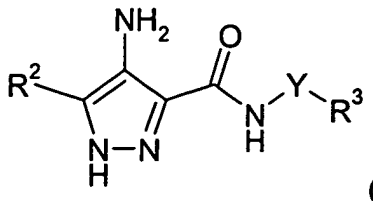
84.一種供緩和或減少疾病或症狀的發生率用的藥學組成物，該疾病或症狀包含或起源於哺乳動物體內異常的細胞生長，該藥學組成物包含抑制異常的細胞生長的有效量的如申請專利範圍第1至66項中的任一項中所定義的式(0)、(I^0)、(I)、(Ia)或(Ib)之化合物。

85.如申請專利範圍第78項之藥學組成物，其中該疾病狀態或症狀是癌症，彼選自：乳癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、食管癌、鱗狀細胞癌及非小型細胞肺癌。

86.一種製造如申請專利範圍第1至66項中的任何一項所定義的化合物的方法，該方法包含：

(i)使式R^1-CO_2H之羧酸或彼之被活化的衍生物與式(XII)之

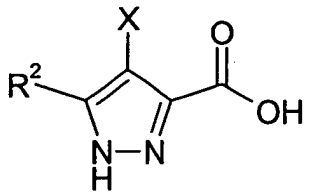
4-胺基-吡唑起反應：



(XII)

其中Y、R^1、R^2及R^3如前述申請專利範圍中的任何一項中所定義的；或

(ii)使式(XIII)之化合物與式R^3-Y-NH_2之化合物起反應：



(XIII)

其中X、R^2及R^3如前述申請專利範圍中的任何一項中所定義的。

87.一種供診斷及治療由週期素依賴型激酶所仲介的疾病狀態或症狀用的藥學組成物，該方法包含：(i)篩選患者以確定是否患者正或可能正罹患的疾病或症狀可以用具有抗週期素依賴型激酶活性的化合物治療；(ii)確定患者罹患該疾病或症狀，接著給患者投服如申請專利範圍第1至66項中的任何一項中所定義的化合物。

88.一種如在申請專利範圍第1至66項中的任何一項中所定義的化合物於製造藥劑之用途，該藥劑可治療業已被篩選及已被確定患有可以具有抗週期素依賴型激酶的活性的化合物治療的疾病或症狀，或治療有患有該疾病或症狀

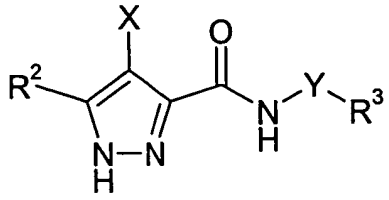
的風險，的患者體內的疾病狀態或症狀。

七、指定代表圖：

（一）、本案指定代表圖為：無

（二）、本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(0)