



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201036614 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：098145887

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/519 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/30

美國

61/141,406

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

美國

(72)發明人：艾里 席德 ALI, SYED M. (IN)；艾希威爾 馬克 ASHWELL, MARK A. (GB)；

希爾 傑生 HILL, JASON (GB)；拉比爾 聖馬克 LAPIERRE, JEAN-MARC

(US)；穆沙 馬格迪 MOUSSA, MAGDI (US)；南戴夫 尼維德塔 NAMDEV,

NIVEDITA (US)；奈斯汪格 羅伯特 NICEWONGER, ROBERT (US)；坦登 馬

尼西 TANDON, MANISH (US)；楊瑞洋 YANG, RUI-YANG (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 249 頁

(54)名稱

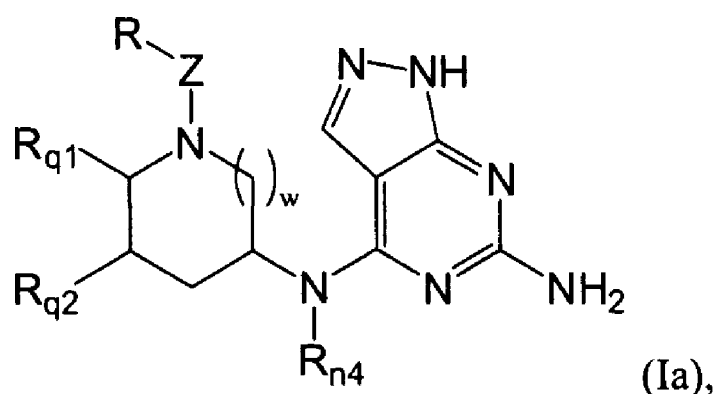
經取代之 1H-吡唑並〔3,4-d〕嘧啶-6-胺化合物

SUBSTITUTED 1H-PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDINE-6-AMINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係有關經取代之 1H-吡唑並-[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物及合成此等化合物之方法。本發明亦有關含有經取代之 1H-吡唑並-[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物之醫藥組成物，及藉由將此等化合物及醫藥組成物投予有需要之個體以治療細胞增生性病變諸如癌症的方法。

(Ia)





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201036614 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：098145887

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 30 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/519 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/30

美國

61/141,406

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

美國

(72)發明人：艾里 席德 ALI, SYED M. (IN)；艾希威爾 馬克 ASHWELL, MARK A. (GB)；

希爾 傑生 HILL, JASON (GB)；拉比爾 聖馬克 LAPIERRE, JEAN-MARC

(US)；穆沙 馬格迪 MOUSSA, MAGDI (US)；南戴夫 尼維德塔 NAMDEV,

NIVEDITA (US)；奈斯汪格 羅伯特 NICEWONGER, ROBERT (US)；坦登 馬

尼西 TANDON, MANISH (US)；楊瑞洋 YANG, RUI-YANG (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 249 頁

(54)名稱

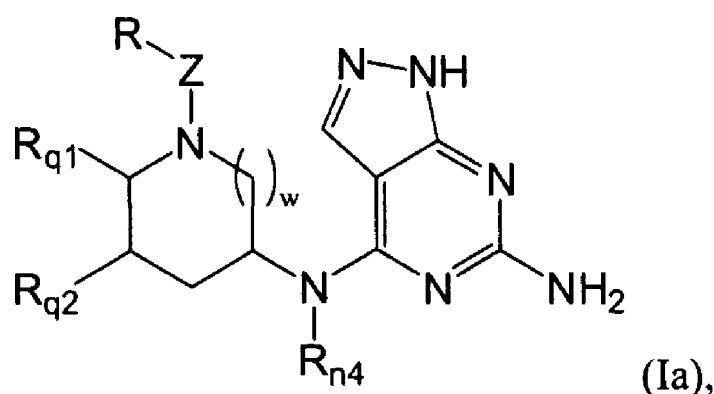
經取代之 1H-吡唑並〔3,4-d〕嘧啶-6-胺化合物

SUBSTITUTED 1H-PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDINE-6-AMINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係有關經取代之 1H-吡唑並-[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物及合成此等化合物之方法。本發明亦有關含有經取代之 1H-吡唑並-[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物之醫藥組成物，及藉由將此等化合物及醫藥組成物投予有需要之個體以治療細胞增生性病變諸如癌症的方法。

(Ia)



六、發明說明：

相關申請案之前後參照

本案主張 2008 年 12 月 30 日申請之美國臨時申請案編號 61/141,406 的優先權及權益。此案內容係以引用方式整體併入本文。

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關經取代之 1H-吡啶並-[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物及合成此等化合物之方法。本發明亦有關含有經取代之 1H-吡啶並-[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物之醫藥組成物，及藉由將此等化合物及醫藥組成物投予有需要之個體以治療細胞增生性病徵諸如癌症的方法。

【先前技術】

癌症為美國第二大死因，僅次於心臟疾病 (*Cancer Facts and Figures 2004*, American Cancer Society, Inc.)。儘管近來在癌症診斷及治療有所進步，且若及早發現癌症，尚有手術及放射線治療可進行治療，但目前針對轉移性疾病之藥物療法大部分是緩解疾病，極少提供長期治療。即使有新穎化療法進入市場，但仍需要可有效使用於單藥治療或與現存藥劑組合在抗藥性腫瘤之治療中作為第一線治療且作為第二線及第三線治療的新穎藥物。

癌細胞就定義來說係不均質。例如，在單一組織或細胞類型中，多重突變機制可能導致癌症之發展。嚴格說來

，自起源於不同個體之相同組織及相同類型的腫瘤所取得之癌細胞之間經常存在不均性。經常觀察到與某些癌症有關之突變機制在一類組織與另一類型之間可能相異（例如經常觀察到導致結腸癌之突變“機制”可能異於經常觀察到之造成白血病的“機制”）。因此經常難以預測特定癌症是否會對特定化療劑有所反應（*Cancer Medicine*，第5版，Bast 等人，B. C. Decker Inc., Hamilton, Ontario）。

細胞訊息傳遞路徑調節正常細胞之生長及分化之成份在調節異常時，可導致細胞增生性病變或癌症之發展。細胞訊息傳遞蛋白質中之突變可能造成該種蛋白質在細胞週期間以不恰當的程度或在不恰當的時間點表現或活化，此接著可能又導致不受控制之細胞生長或細胞-細胞附著性質變化。例如，受體酪胺酸激酶因為突變、基因重排、基因放大及受體及配位體兩者之過度表現所致之調節異常已涉及人類癌症之發生及進展。

FGFR2 係為纖維母細胞生長因子受體家族之成員，其中胺基酸序列在不同成員之間且在整個演化過程中高度保留。FGFR 家族成員彼此相異之處為其配位體親和性及組織分布。代表性全長蛋白質係由胞外區組成，該區由三種免疫球蛋白類功能域、單一疏水性跨膜片段及細胞質酪胺酸激酶功能域組成。蛋白質之胞外部分與纖維母細胞生長因子相互作用，設定下游訊息，最後影響有絲分裂及分化。

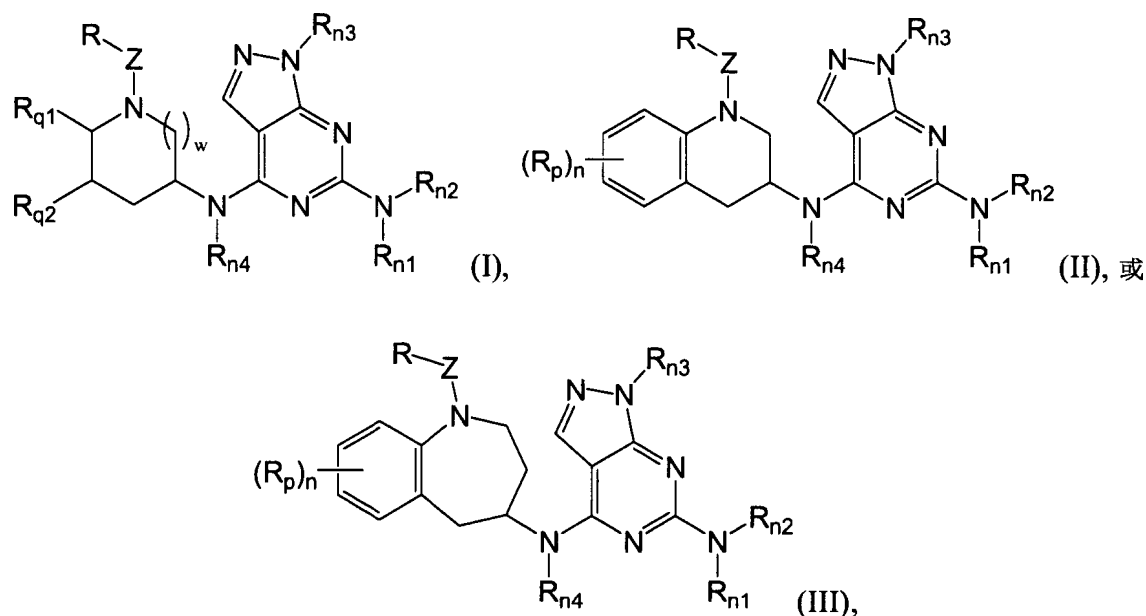
FGFR2 基因之活性（表現）的改變與特定癌症有關。改變之基因表現可能促進數種與癌症有關之現象，諸如細

胞增生、細胞移動及供養成長中之腫瘤的新血管之發展。FGFR2 基因於特定類型之胃癌中活性異常（過度表現），此種放大作用與對於標準臨床方法之較差預後及反應有關。亦於前列腺癌患者中發現 FGFR2 之異常表現。美國有 60 百分比罹患乳癌之婦女在此基因中亦帶有至少單一突變。

是故，需要用以調節 FGFR2 及治療增生性病徵(包括癌徵)之新穎化合物及方法。本發明係致力於此等需求。

【發明內容】

本發明在某種程度上提供經取代之式 I、II 或 III 之 1H-吡唑並-[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物及製備式 I、II 或 III 化合物之方法：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中：

R_{n1} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷基；

R_{n2} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷基；

R_{n3} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{n4} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{q1} 係為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{q2} 係為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

或 R_{q1} 及 R_{q2} 連同其所連接之原子一起形成 5 員或 6 員環，其中該環係視情況地為不飽和的且視情況地含有 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況地經取代；

Z 係為 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_1-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR_1-$ 或一鍵；

R_1 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R 係為 $-T_1-Q_1$ ；

T_1 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基，或一鍵；

Q_1 係為 H、羥基、鹵素、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、 $-C(O)NR_2R_2'$ 、 $-NR_2R_2'$ 、 $-NR_2'C(O)R_2$ 或 $-NR_2'C(O)OR_2$ ，其限制條件為當 Z 係為 $(CH_2)_m$ ，m 係為 0，且 T_1 係為一鍵時， Q_1 不為 H、羥基、鹵素、 $-NR_2R_2'$ 、 $-NR_2'C(O)R_2$ 或 $-NR_2'C(O)OR_2$ ，進一步之限制條件為當 Z 係為 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_1-$ 或 $-S(O)_2NR_1-$ ，且 T_1 係為一鍵時， Q_1 不為羥基、鹵素、未

經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基、 $-NR_2R_2'$ 、 $-NR_2'C(O)R_2$ 、 $-NR_2'C(O)OR_2$ ，進一步之限制條件為當 Z 係為 $-C(O)-$ 或 $-C(O)C(O)-$ ，且 T_1 係為一鍵時，則 Q_1 不為鹵素、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 或 $-C(O)NR_2R_2'$ ，且進一步之限制條件為當 Z 係為 $-S(O)_2-$ ，且 T_1 係為一鍵時，則 Q_1 不為 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 或 $-C(O)NR_2R_2'$ ；

R_p 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、羥基、鹵素、氰基、硝基、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-NR_3'C(O)R_3$ 或 $-NR_3'C(O)OR_3$ ；

R_2 及 R_2' 各係獨立地為 H 、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N 、 O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環或包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N 、 O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環；

R_3 及 R_3' 各係獨立地為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

m 係為 0、1、2、3 或 4；

n 係為 0、1、2、3 或 4，且

w 係為 1 或 2。

本發明提供一種化合物或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中 R_{n1} 、 R_{n2} 、 R_{n3} 及 R_{n4} 皆為氫。

本發明提供一種化合物或其鹽、溶劑合物、水合物或

前藥，其中 R_{q1} 及 R_{q2} 連同其所連接之原子一起形成未經取代 6 員芳族環。

本發明提供一種化合物或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中 Z 係選自 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 及 $-CH_2-$ 。

本發明提供一種化合物或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中 T_1 係為一鍵。

本發明提供一種化合物或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中 Q_1 係選自氫、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、未經取代或經取代碳環、未經取代或經取代雜芳基、 $-C(O)R_2$ 、未經取代或經取代芳氧基及 $-NR_2R_2$ 。

本發明提供一種化合物或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中 n 係為 0。

本發明提供一種化合物或鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中該化合物係選自表 1 化合物。

本發明亦提供醫藥組成物，其包鈎一或多種式 I、II 或 III 化合物及一或多種醫藥上可接受之載劑。

本發明亦提供治療細胞增生性病徵之方法，其係藉由在有需要之個體身上投予與醫藥上可接受之載劑組合之治療有效量的式 I、II 或 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物，如此治療該病徵。

本發明亦提供治療癌症之方法，其係藉由在有需要之個體身上投予與醫藥上可接受之載劑組合之治療有效量的式 I、II 或 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物，如此治療癌症。

本發明亦提供選擇性地於癌前或癌症細胞中誘發細胞死亡的方法，其係藉由細胞與和醫藥上可接受之載劑組合的有效量式 I、II 或 III 化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物接觸，使得接觸該細胞導致於癌前或癌細胞中選擇性誘發細胞死亡。

除非另有定義，否則本發明所用之所有技術及科學術語皆具有與一般熟習本發明所屬技術者一般所瞭解相同的意義。在本文中，單數形式之“一”及“該”係包括複數指示物，除非內文另有明確說明。雖然類似或等同於本發明所述之方法及材料皆可用於本發明之實施或測試，但下文描述適當之方法及材料。本文所提及之所有刊物、專利申請案、專利及其他參考資料皆以引用方式併入本文。本文所列之參考資料並非公認為所申請之發明的先前技術。當有矛盾時，本發明說明書（包括定義）將加以控制。此外，該等材料、方法及實例僅供說明，而非意於限制。

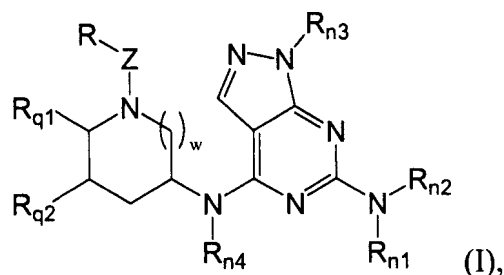
由以下詳細說明及申請專利範圍將顯現本發明之其他特色及優點。

發明之詳細說明

1. 經取代之 1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物

本發明提供新穎之經取代 1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物，用以製造該等化合物之合成方法，含該等化合物之醫藥組成物，及所揭示化合物之用途。

本發明化合物包括式 I 之經取代 1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中：

R_{n1} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{n2} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{n3} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{n4} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{q1} 係為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{q2} 係為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

或 R_{q1} 及 R_{q2} 連同其所連接之原子一起形成 5 員或 6 員環，其中該環係視情況地為不飽和的且視情況地含有 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況地經取代；

Z 係為 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_1-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR_1-$ 或一鍵；

R_1 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R 係為 $-T_1-Q_1$ ；

T_1 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基，或鍵結；

Q_1 係為 H、羥基、鹵素、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環、包含一或兩個 5 員或 6 員

環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{R}_2'$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_2'$ 、 $-\text{NR}_2'\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 或 $-\text{NR}_2'\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ ，其限制條件為當 Z 係為 $(\text{CH}_2)_m$ ，m 係為 0，且 T_1 係為一鍵時， Q_1 不為 H、羥基、鹵素、 $-\text{NR}_2\text{R}_2'$ 、 $-\text{NR}_2'\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 或 $-\text{NR}_2'\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ ，進一步之限制條件為當 Z 係為 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_1-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_1-$ ，且 T_1 係為一鍵時， Q_1 不為羥基、鹵素、未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基、 $-\text{NR}_2\text{R}_2'$ 、 $-\text{NR}_2'\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{NR}_2'\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ ，進一步之限制條件為當 Z 係為 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ ，且 T_1 係為一鍵時， Q_1 不為鹵素、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{R}_2'$ ，且進一步之限制條件為當 Z 係為 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ，且 T_1 係為一鍵時， Q_1 不為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{R}_2'$ ；

R_2 及 R_2' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳環或包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環；

w 係為 1 或 2，且

m 係為 0、1、2、3 或 4。

例如，所有 R_{n1} 、 R_{n2} 、 R_{n3} 及 R_{n4} 皆為 H。

例如， R_{n1} 、 R_{n2} 、 R_{n3} 及 R_{n4} 中至少一基團係未經取

代或經取代、直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， w 係為 1。

例如， w 係為 2。

例如， Z 係為 $-(CH_2)_m-$ 且 m 為 1。

例如， Z 係為 $-C(O)-$ 。

例如， Z 係為 $-C(O)NR_1-$ 且 R_1 係為 H。

例如， Z 係為 $-S(O)_2-$ 。

例如， R_1 係為 H。

例如， R_1 係為未經取代或經取代、直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， m 係為 1。

例如， m 係為 2。

例如， m 係為 3。

例如， m 係不為 0。

例如， R_{q1} 及 R_{q2} 各係獨立地為 H。

例如， R_{q1} 及 R_{q2} 各係獨立地為 C_1-C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， R_{q1} 及 R_{q2} 連同其所連接之原子一起形成選自吡啶、吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、異噻唑、咪唑、三唑、

吡唑、噁唑、異噁唑、吡咩、嗒咩及噻啖之芳族環，且視情況地經取代。

例如， R_{q1} 及 R_{q2} 連同其所連接之原子一起形成苯環，且視情況地經取代。

例如， R_{q1} 及 R_{q2} 連同其所連接之原子一起形成選自環戊基及環己基之飽和碳環，且視情況地經取代。

例如， R_{q1} 及 R_{q2} 連同其所連接之原子一起形成選自吡咯啖、咪唑啖、吡啖、噁啖、異噁啖、三唑啖、四氫呋喃、哌啖、哌咩、嗎啉及四氫哌喃之飽和雜環，且視情況地經取代。

例如， T_1 係為一鍵。

例如， T_1 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、正己基、1,1-二甲基丙基及 2,2-二甲基丙基。

例如， T_1 係為甲基、乙基、1,1-二甲基丙基或 2,2-二甲基丙基鏈結基。

例如， Q_1 係為 H。

例如， Q_1 係為氟、氯、溴或碘。

例如， Q_1 係為 C_1-C_6 烷氧基，包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、異丙基氧基、正丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，每一基團各視情況經以下基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）或 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基）。

例如， Q_1 係為 C_6-C_{10} 芳氧基，包括但不限於苯基氧基，其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為苯基氧基，且視情況地經一或多個各可相同或相異而選自以下基團之基團所取代：鹵素（例如氟、氯及溴）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基）。

例如， Q_1 係未經取代之苯基。

例如， Q_1 係為經一或多個各可相同或相異而選自以下之基團所取代的苯基：

- 1) 羥基；
- 2) 鹵素（例如氟、氯、溴及碘）；
- 3) 硝基；
- 4) 氰基；

5) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊

基、第二戊基、正己基及 1,1-二甲基丙基，各視情況地經以下基團所取代：鹵素（例如氟（例如該取代基係為 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 等）、氯、溴及碘））；

6) 未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素所取代（例如氟（例如該取代基係為 $-\text{OCF}_3$ ）、氯、溴及碘），或未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基（例如視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代之苯基，或未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）））；

7) 未經取代或經取代芳氧基（例如視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）取代之苯氧基，或未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基（例如視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代之苯基，或未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）））。

8) 未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基（例如苯基），其視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）及未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基（例如甲氧基、

乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基)
) ;

9) 包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基 (例如吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、吡啶基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吡啶基、咪唑噻唑基、喹噁啉基及諸如此類者，且視情況地經取代) ;

10) $-T_2-Q_2$ ，其中：

T_2 係為一鍵或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基 (例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基) ;

Q_2 係為 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$; 且

R_5 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基) ;

$-OR_4$ ，其中：

R_4 係未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基 (例如苯基，其視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素 (例如氟、氯、溴及碘)、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、異丙

基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基)及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基))；或

未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且視情況地經一或多個各可相同或相異而選自以下基團之基團所取代：羥基、鹵素(例如氟、氯、溴及碘)及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基))；及

11) $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6'$ 、 $-S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_6R_6'$ 、 $-NHC(O)R_6$ 、 $-NHC(O)OR_6$ 或 $-NHC(O)NR_6R_6'$ ，其中：

R_6 及 R_6' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基)、未經取代或經取代 C_6-C_{15} 芳基(例如苯基、萘基或蒽，其各視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素(例如氟、氯、溴及碘)及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素(例如氟、氯、溴及碘)所取代)或 $-T_3-Q_3$ ；

T_3 係為一鍵或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）；且

Q_3 係未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基）。

例如， Q_1 係為經一或多個 C_1-C_6 烷基所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、正己基及三氟甲基。

例如， Q_1 係為經一或多個鹵素所取代之苯基，每一鹵素各可相同或相異，且係選自氟、氯及溴。

例如， Q_1 係為經一或多個 C_1-C_6 烷氧基所取代之苯基，每一烷氧基各可相同或相異，且係選自甲氧基、三氟甲氧基及伸乙二氧基。

例如， Q_1 係為經一或多個 C_1-C_6 烷氧基所取代之苯基，其中每一者各係視情況經取代或未經取代苯基。

例如， Q_1 係為經一或多個 C_1-C_6 烷氧基所取代之苯基，每一基團各係視情況經氟、氯或溴取代之苯基。

例如， Q_1 係為經未經取代之苯基所取代的苯基。

例如， Q_1 係為經由經取代之苯基所取代的苯基，其中該經取代苯基經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、甲氧基、氟及氯。

例如， Q_1 係為經 $-T_2-Q_2$ 所取代之苯基。

例如， T_2 係為乙基。

例如， Q_2 係為甲基。

例如， Q_1 係為經 $-OR_4$ 取代之苯基。

例如， R_4 係未經取代之苯基。

例如， R_4 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、甲氧基及鹵素。

例如， R_4 係為環庚基。

例如， Q_1 係為經以下基團所取代之苯基： $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-NHC(O)R_6$ 、 $-NHC(O)OR_6$ 或 $-S(O)_2R_6$ 。

○

例如， R_6 係為甲基或乙基。

例如， R_6 係未經取代之苯基。

例如， R_6 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、三氟甲基、氯、氟及溴。

例如， R_6 係為經二或更多個基團所取代之苯基，其任何相鄰者連同其所連接之原子一起形成 5-至 7-員環，其係飽和或未飽和且視情況地含有 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況地經取代。

○

例如， R_6 係為經二或更多個基團所取代之苯基，其任何相鄰者連同其所連接之原子一起形成 5 員飽和碳環。

例如， R_6 係未經取代之萘基。

例如， R_6 係未經取代之四氫萘基。

例如， R_6 係未經取代之蒽。

例如， R_6 係為 $-T_3-Q_3$ 。

例如， T_3 係為甲基。

例如， Q_3 係未經取代之苯基。

例如， Q_1 係為經選自噻吩及吡啶基之雜芳基所取代之苯基。

例如， Q_1 係為經二或更多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自氰基、 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、正己基及三氟甲基）、鹵素（例如氟、氯及溴）、 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、三氟甲氧基、苯基甲氧基及氯苯基甲氧基）及環戊基氧基。

例如， Q_1 係未經取代之萘基。

例如， Q_1 係為經一或多個基團所取代之萘基，每個取代基各可相同或相異，且係選自羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為經一或多個基團所取代之萘基，每個取代基各可相同或相異，且係選自氟、氯及溴。

例如， Q_1 係為選自以下之雜芳基：吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、

嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、吡啶基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吡啶基、咪唑噻唑基、噻噁啉基、吡烯基、二氫吡烯基及諸如此類者，且視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，選自：

1) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；

2) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基，各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；

3) 未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基（例如苯基氧基，其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代））；及

4) 未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基，其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、

正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代））。

例如， Q_1 係為經一或多個基團所取代之雜芳基，每一基團各可相同或相異且選自甲基、甲氧基、苯氧基、未經取代之苯基及經甲基或甲氧基所取代之苯基。

例如， Q_1 係為選自以下之雜芳基：吡啶基、咪啶基、吡啶基、噻吩、異噻啉基、苯並噻吩、苯並呋喃基、苯並噻二啉基、喹啉基、喹噻啉基、吡啶基及二氫吡啶基，其各視情況地經取代。

例如， Q_1 係為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且視情況地經一或多個各可相同或相異而選自以下基團之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代））。

例如， Q_1 係為選自以下之雜環：吡咯啉基、咪啶啉基、吡啶啉基、噻啶啉基、異噻啶啉基、三啶啉基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啶基及嗎啉基及諸如此類者，且視情況地經一或多個基團所取代，每一基團各可相同或相異且

係選自未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為 $-C(O)R_2$ 或 $-C(O)OR_2$ 。

例如， R_2 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， R_2 係為甲基。

例如， R_2 係未經取代或經取代苯基或萘基。

例如， R_2 係為選自以下之雜芳基：吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、吲哚基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吲哚基、咪唑噻唑基、喹噁啉基、吡烯基、二氫吡烯基及諸如此類者，且視情況地經取代。

例如， R_2 係為吲哚基。

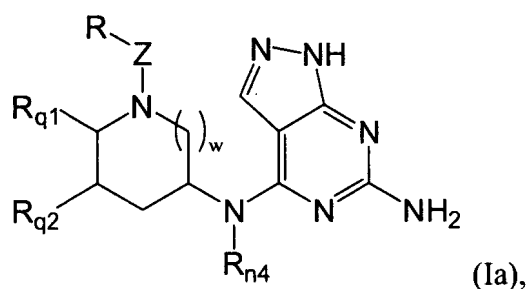
例如， R_2 係為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且視情況地經取代。

例如， R_2 係為選自以下之雜環：吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、三唑啉基、四氫呋喃基、哌啶基、哌嗪基及嗎啉基及諸如此類者，且視情

況地經取代。

例如， $-Z-R$ 係未經取代或經取代苯基，其中 Z 係為一鍵，且 R 係為 $-T_1-Q_1$ ，其中 T_1 係為一鍵且 Q_1 係未經取代或經取代苯基。

本發明亦提供式 Ia 化合物：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中：

R_{n4} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{q1} 係為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{q2} 係為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基，

或 R_{q1} 及 R_{q2} 連同其所連接之原子一起形成 5 員或 6 員環，其中該環係視情況地為不飽和的且視情況地含有 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況地經取代；

Z 係為 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_1-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR_1-$ 或一鍵；

R_1 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環、包含一或兩個 5 員

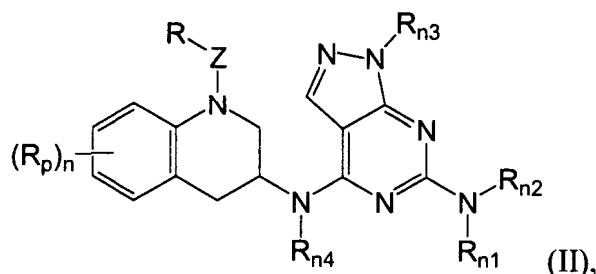
或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{R}_2'$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_2'$ 、 $-\text{NR}_2'\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 或 $-\text{NR}_2'\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ ；

R_2 及 R_2' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳環或包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環；

m 係為 0、1、2、3 或 4，且

w 係為 1 或 2。

本發明亦提供式 II 化合物：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中：

R_{n1} 係為 H 或未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R_{n2} 係為 H 或未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R_{n3} 係為 H 或未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R_{n4} 係為 H 或未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R_p 係未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、羥基、鹵素、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_3$ 、 $-\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 $-\text{NR}_3'\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 或 $-\text{NR}_3'\text{C}(\text{O})\text{OR}_3$ ；

Z 係為 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、
 $-C(O)NR_1-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR_1-$ 或一鍵；

R_1 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R 係為 $-T_1-Q_1$ ；

T_1 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基或鏈結；

Q_1 係為 H、羥基、鹵素、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、 $-C(O)NR_2R_2'$ 、 $-NR_2R_2'$ 、 $-NR_2'C(O)R_2$ 或 $-NR_2'C(O)OR_2$ ，其限制條件為當 Z 係為 $(CH_2)_m$ ，m 係為 0，且 T_1 係為一鍵時， Q_1 不為 H、羥基、鹵素、 $-NR_2R_2'$ 、 $-NR_2'C(O)R_2$ 或 $-NR_2'C(O)OR_2$ ，進一步之限制條件為當 Z 係為 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_1-$ 或 $-S(O)_2NR_1-$ ，且 T_1 係為一鍵時， Q_1 不為羥基、鹵素、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基、 $-NR_2R_2'$ 、 $-NR_2'C(O)R_2$ 、 $-NR_2'C(O)OR_2$ ，進一步之限制條件為當 Z 係為 $-C(O)-$ 或 $-C(O)C(O)-$ ，且 T_1 係為一鍵時， Q_1 不為鹵素、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 或 $-C(O)NR_2R_2'$ ，且進一步之限制條件為當 Z 係為 $-S(O)_2-$ ，且 T_1 係為一鍵時， Q_1 不為 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 或 $-C(O)NR_2R_2'$ ；

R_2 及 R_2' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環或包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環；

R_3 及 R_3' 各係獨立地為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

m 係為 0、1、2、3 或 4；且

n 係為 0、1、2、3 或 4。

例如，所有 R_{n1} 、 R_{n2} 、 R_{n3} 及 R_{n4} 皆為 H。

例如， n 係為 0。

例如， R_{n1} 、 R_{n2} 、 R_{n3} 及 R_{n4} 中至少一者係為未經取代或經取代、直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， R_p 係為氟、氯、溴或碘。

例如， R_p 係未經取代或經取代、直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， R_3 及 R_3' 各係獨立地為 H。

例如， R_3 及 R_3' 中至少一者係未經取代或經取代、直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊

基、第二戊基及正己基。

例如， R_1 係為 H。

例如， R_1 係未經取代或經取代、直鏈或分支鏈 C_1-C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， m 係為 1。

例如， m 係為 2。

例如， m 係為 3。

例如， m 係不為 0。

例如， T_1 係為一鍵。

例如， T_1 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、正己基、1,1-二甲基丙基及 2,2-二甲基丙基。

例如， T_1 係為甲基、乙基、1,1-二甲基丙基或 2,2-二甲基丙基鏈結基。

例如， Q_1 係為 H。

例如， Q_1 係為氟、氯、溴或碘。

例如， Q_1 係為 C_1-C_6 烷氧基，包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、異丙基氧基、正丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，每一基團各視情況經以下基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）或 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基）。

例如， Q_1 係為 C_6-C_{10} 芳氧基，包括但不限於苯基氧基，其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為苯基氧基，且視情況地經一或多個各可相同或相異而選自以下基團之基團所取代：鹵素（例如氟、氯及溴）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基）。

例如， Q_1 係未經取代之苯基。

例如， Q_1 係經單取代之苯基，例如 2-經取代之苯基、3-經取代之苯基、4-經取代之苯基、5-經取代之苯基或 6-經取代之苯基。例如， Q_1 係為經二取代之苯基，例如 1,2-經取代之苯基、2,3-經取代之苯基、3,4-經取代之苯基、4,5-經取代之苯基、5,6-經取代之苯基、1,3-經取代之苯基、1,4-經取代之苯基、1,5-經取代之苯基、1,6-經取代之苯基、2,4-經取代之苯基、2,5-經取代之苯基、2,6-經取代之苯基、3,5-經取代之苯基、3,6-經取代之苯基、

基或 4,6-經取代之苯基。例如， Q_1 係為經三取代，例如 2,3,5-經取代，或 2,4,6-經取代。例如， Q_1 係為經二-或經三取代，其中兩取代基係相同。

例如， Q_1 係為經一或多個各可相同或相異而選自以下之基團所取代的苯基：

- 1) 羥基；
- 2) 鹵素（例如氟、氯、溴及碘）；
- 3) 硝基；
- 4) 氰基；

5) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、正己基及 1,1-二甲基丙基，各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；

6) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代，或未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代之苯基，或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）））；

7) 未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基，其視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、未經取代或

經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基））；

8) 未經取代或經取代芳氧基（例如視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）取代之苯氧基，或未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代之苯基，或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）））。

9) 包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基（例如吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、吡啶基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吡啶基、咪唑噻唑基、喹噁啉基及諸如此類者，且視情況地經取代）；

10) $-T_2-Q_2$ ，其中：

T_2 係為一鍵或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）；

Q_2 係為 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ ；且

R_5 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）；

11) $-OR_4$ ，其中：

R_4 係未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基，其視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基））；或

未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環（例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且視情況地經一或多個各可相同或相異而選自以下基團之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基））；及

12) $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6'$ 、 $-S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_6R_6'$ 、 $-NHC(O)R_6$ 、 $-NHC(O)OR_6$ 或 $-NHC(O)NR_6R_6'$ ，其中：

R_6 及 R_6' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 C_1-

C₆ 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）、未經取代或經取代 C₆-C₁₅ 芳基（例如苯基、萘基或蒽，其各視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）或 -T₃-Q₃；

T₃ 係為一鍵或未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基鏈結基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）；且

Q₃ 係未經取代或經取代 C₆-C₁₀ 芳基（例如苯基）。

例如，Q₁ 係為經一或多個 C₁-C₆ 烷基所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、正己基及三氟甲基。

例如，Q₁ 係為經一或多個鹵素所取代之苯基，每一鹵素各可相同或相異，且係選自氟、氯及溴。

例如，Q₁ 係為經一或多個 C₁-C₆ 烷氧基所取代之苯基，每一烷氧基各可相同或相異，且係選自甲氧基、三氟甲氧基及仲乙二氧基。

例如，Q₁ 係為經一或多個 C₁-C₆ 烷氧基所取代之苯基，其中每一者各係視情況經取代或未經取代苯基。

例如， Q_1 係為經一或多個 C_1-C_6 烷氧基所取代之苯基，每一基團各係視情況經氟、氯或溴取代之苯基。

例如， Q_1 係為經未經取代之苯基所取代的苯基。

例如， Q_1 係為經由經取代之苯基所取代的苯基，其中該經取代苯基經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、甲氧基、氟及氯。

例如， Q_1 係為經 $-T_2-Q_2$ 所取代之苯基。

例如， T_2 係為乙基。

例如， Q_2 係為甲基。

例如， Q_1 係為經 $-OR_4$ 所取代之苯基。

例如， R_4 係未經取代之苯基。

例如， R_4 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、甲氧基及鹵素。

例如， R_4 係為環庚基。

例如， Q_1 係為經以下基團所取代之苯基： $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-NHC(O)R_6$ 、 $-NHC(O)OR_6$ 或 $-S(O)_2R_6$ 。

例如， R_6 係為甲基或乙基。

例如， R_6 係未經取代之苯基。

例如， R_6 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、三氟甲基、氯、氟及溴。

例如， R_6 係為經二或更多個基團所取代之苯基，其任何相鄰者連同其所連接之原子一起形成 5-至 7-員環，其係飽和或未飽和且視情況地含有 1 至 3 個選自 N、O 及

S 之雜原子，且視情況地經取代。

例如， R_6 係為經二或更多個基團所取代之苯基，其任何相鄰者連同其所連接之原子一起形成 5 員飽和碳環。

例如， R_6 係未經取代之萘基。

例如， R_6 係未經取代之四氫萘基。

例如， R_6 係未經取代之萘。

例如， R_6 係為 $-T_3-Q_3$ 。

例如， T_3 係為甲基。

例如， Q_3 係未經取代之苯基。

例如， Q_1 係為經選自噻吩及吡啶基之雜芳基所取代之苯基。

例如， Q_1 係為經二或更多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自氰基、 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、正己基及三氟甲基）、鹵素（例如氟、氯及溴）、 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、三氟甲氧基、苯基甲氧基及氯苯基甲氧基）及環戊基氧基。

例如， Q_1 係未經取代之萘基。

例如， Q_1 係為經一或多個基團所取代之萘基，每個取代基各可相同或相異，且係選自羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）及未經取代或

經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及伸乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為經一或多個基團所取代之萘基，每個取代基各可相同或相異，且係選自氟、氯及溴。

例如， Q_1 係為選自以下之雜芳基：吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、異噁唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、吲哚基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吲哚嗪基、咪唑噻唑基、喹噁啉基、吡烯基、二氫吡烯基、噻二唑基及諸如此類者，且視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，選自：

1) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；

2) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基，各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；

3) 未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基（例如苯基氧基

，其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代））；及

4) 未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基，其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代））。

例如， Q_1 係為經一或多個基團所取代之雜芳基，每一基團各可相同或相異且選自甲基、甲氧基、苯氧基、未經取代之苯基及經甲基或甲氧基所取代之苯基。

例如， Q_1 係為選自以下之雜芳基：吡啶基、咪唑基、吡啶基、噻吩、異噻唑基、苯並噻吩、苯並呋喃基、苯並噻二唑基、喹啉基、喹噁啉基、吡啶基及二氫吡啶基，其各視情況地經取代。

例如， Q_1 係為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或

環庚基，且視情況地經一或多個各可相同或相異而選自以下基團之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為選自以下之雜環：吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、三唑啉基、四氫呋喃基、哌啉基、哌嗪基及嗎啉基及諸如此類者，且視情況地經一或多個基團所取代，每一基團各可相同或相異且係選自未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為 $-C(O)R_2$ 或 $-C(O)OR_2$ 。

例如， R_2 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， R_2 係為甲基。

例如， R_2 係未經取代或經取代苯基或萘基。

例如， R_2 係為選自以下之雜芳基：吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啉基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啉基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並

噻二唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、吡啶基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吡啶基、咪唑噻唑基、噻唑啉基、吡啶基、二氫吡啶基及諸如此類者，且視情況地經取代。

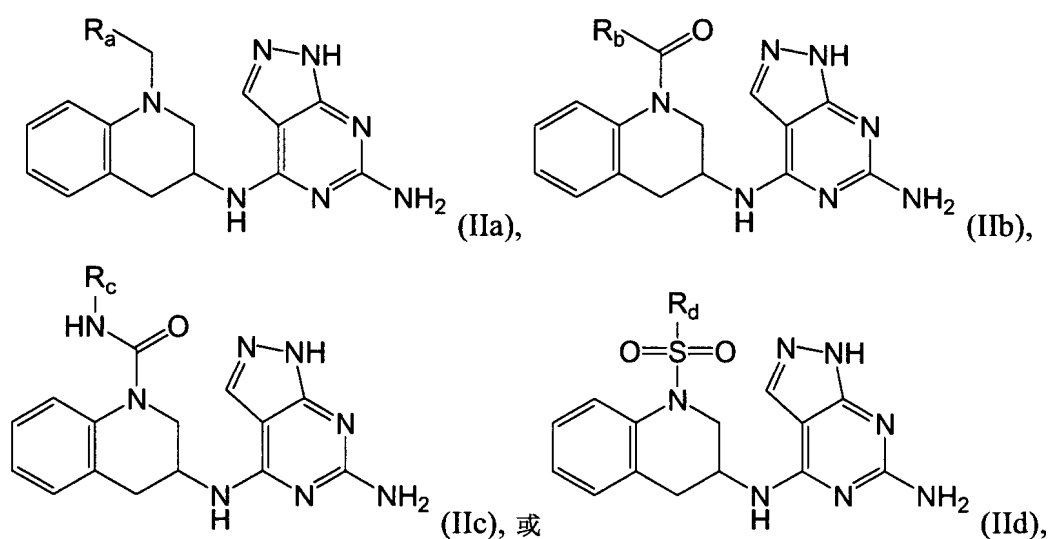
例如， R_2 係為吡啶基。

例如， R_2 係為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且視情況地經取代。

例如， R_2 係為選自以下之雜環：吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、三唑啉基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啶基及嗎啉基及諸如此類者，且視情況地經取代。

例如， $-Z-R$ 係未經取代或經取代苯基，其中 Z 係為一鍵，且 R 係為 $-T_1-Q_1$ ，其中 T_1 係為一鍵且 Q_1 係未經取代或經取代苯基。

本發明提供式 IIa、IIb、IIc 及 IId 之經取代 1H-吡啶並-[3,4-d]噻啉-6-胺化合物：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中：

R_a 係為 $-T_a-Q_a$ ；

R_b 係為 $-T_b-Q_b$ ；

R_c 係為 $-T_c-Q_c$ ；

R_d 係為 $-T_d-Q_d$ ；

T_a 、 T_b 、 T_c 及 T_d 各係獨立地為未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基或一鍵 ；

Q_a 係為 H、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基或包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基 ；

Q_b 係為 H、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環、 $-OR_{b1}$ 或 $-C(O)R_{b2}$ ；

R_{b1} 係未經取代或經取代苯基 ；

R_{b2} 係包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基 ；

Q_c 係為 H、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基 ；

Q_d 係為 H、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、 $-C(O)R_{d1}$ 或 $-C(O)OR_{d1}$ ；且

R_{d1} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基 。

例如， T_a 、 T_b 、 T_c 及 T_d 各係獨立地為未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第

二戊基、正己基、1,1-二甲基丙基及2,2-二甲基丙基。

例如， T_a 係為一鍵。

例如， T_b 係為一鍵。

例如， T_b 係為甲基、乙基或2,2-二甲基丙基鏈結基。

例如， T_c 係為一鍵。

例如， T_c 係為甲基或乙基鏈結基。

例如， T_d 係為一鍵。

例如， T_d 係為甲基或乙基鏈結基。

例如， Q_a 係未經取代之苯基。

例如， Q_a 係為經一或多個各可相同或相異而選自以下之基團所取代的苯基：

1) 氟基；

2) 鹵素（例如氟、氯、溴及碘）；

3) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；

4) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基，其各視情況地經由未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基所取代（例如視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代之苯基，或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）））；

5) 未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基 (例如苯基, 其視情況地經一或多個基團所取代, 每個取代基各可相同或相異, 且係選自鹵素 (例如氟、氯、溴及碘) 及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基)) ;

6) 包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基 (例如吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基及諸如此類者, 且視情況地經取代) ;

7) $-OR_{a1}$, 其中 :

R_{a1} 係未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基 (例如苯基, 其視情況地經一或多個基團所取代, 每個取代基各可相同或相異, 且係選自鹵素 (例如氟、氯、溴及碘)、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基) 及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基)) ; 或

未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環 (例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基, 且視情況地經一或多個各可相同或相異而選自以下基團之基團所取代: 羥基、鹵素 (例如氟、氯、溴及碘) 及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷

基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基））；

及

8) $-S(O)_2R_{a2}$ ，其中：

R_{a2} 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）。

○

例如， Q_a 係為經一或多個烷基所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、第三丁基及三氟甲基。

例如， Q_a 係為經一或多個鹵素所取代之苯基，每一鹵素各可相同或相異，且係選自氟、氯及溴。

例如， Q_a 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲氧基、苯基甲氧基及氯苯基甲氧基。

○

例如， Q_a 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自吡啶基及噻吩。

例如， Q_a 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自 $-OR_{a1}$ 。

例如， R_{a1} 係為苯基、甲氧基苯基、氯苯基、甲基苯基及環戊基。

例如， Q_a 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自 $-S(O)_2R_{a2}$ 。

例如， R_{a2} 係為甲基。

例如， Q_a 係為經二或更多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自 C_1-C_6 烷基（例如甲基）、 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基及苯基甲氧基）、鹵素（例如氟、氯及溴）及 $-OR_{a1}$ ，其中 R_{a1} 係為苯基或環戊基。

例如， Q_a 係為選自以下之雜芳基：吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、茶啶基、吡啶基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吡嗪基、咪唑噻唑基、噻噁啉基、吡烯基、二氫吡烯基及諸如此類者，且視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，選自：

1) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；及

2) 未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基，其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯

、溴及碘）所取代）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代））。

例如， Q_a 係為選自以下之雜芳基：吡唑基、噻噁啉基及二氫吡啶基，其各視情況地經一或多個基團所取代，每一基團各可相同或相異且選自甲基、未經取代之苯基及經甲基或甲氧基所取代之苯基。

例如， Q_b 係為 H。

例如， Q_b 係未經取代之苯基。

例如， Q_b 係為經一或多個基團所取代之苯基，每一基團各可相同或相異且係選自未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代））。

例如， Q_b 係為經一或多個烷基所取代之苯基，該烷基各可相同或相異且係選自甲基、三氟甲基及正己基。

例如， Q_b 係為經一或多個鹵素所取代之苯基，該鹵素各可相同或相異且係選自氟、氯及溴。

例如， Q_b 係為經二或更多個基團所取代之苯基，該基團各可相同或相異且係選自 C_1-C_6 烷基（例如甲基及三氟甲基）及鹵素（例如氟、氯及溴））。

例如， Q_b 係為選自以下之雜芳基：吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、

吡啶基、噁啶基、異噁啶基、吡啶基、吡嗪基、噻吩基、嘧啶基、苯並噁啶基、苯並二噁啶基、苯並噻啶基、苯並噻二啶基、苯並咪啶基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、吲哚基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吲哚基、咪啶噻啶基、噻噁啶基及諸如此類者，且視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異且係選自未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_b 係為選自噻吩及苯並呋喃基之雜芳基，其各視情況地經甲基所取代。

例如， Q_b 係為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且視情況地經一或多個基團所取代，每一基團各可相同或相異且係選自未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）。

例如， Q_b 係為環丙基、環丁基或環己基，其各視情況地經甲基所取代。

例如， Q_b 係為 $-OR_{b1}$ 。

例如， R_{b1} 係未經取代之苯基。

例如， R_{b1} 係為經一或多個各可相同或相異而選自以下之基團所取代的苯基：未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、

第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基)及鹵素(例如氟、氯、溴及碘)。

例如， R_{b1} 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自第三丁基及氯。

例如， Q_b 係為 $-C(O)R_{b2}$ 。

例如， R_{b2} 係為選自以下之雜芳基：吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、吲哚基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吲哚嗪基、咪唑噻唑基、噻噁啉基及諸如此類者，且視情況地經取代。

例如， R_{b2} 係為吲哚基。

例如， Q_c 係為萘。例如， Q_c 係為四氫萘。例如， Q_c 係為二氫茚。例如， Q_c 係為茱。

例如， Q_c 係未經取代之苯基。

例如， Q_c 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自硝基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素(例如氟、氯、溴及碘)所取代)、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基)、鹵素(

例如 氟、氯、溴及碘) 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{c}1}$ ，其中 $\text{R}_{\text{c}1}$ 係未經取代或經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 (例如 甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基)。

例如， Q_c 係為經一或多個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自 甲基、乙基、異丙基及三氟甲基。

例如， Q_c 係為經一或多個甲氧基所取代之苯基。

例如， Q_c 係為經一或多個鹵素所取代之苯基，每一鹵素各可相同或相異，且係選自 氟、氯及溴。

例如， Q_c 係為經二或更多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自 硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 (例如 甲基及三氟甲基) 及鹵素 (例如 氟、氯及溴)。

例如， Q_c 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{c}1}$ ，其中 $\text{R}_{\text{c}1}$ 係為 甲基或乙基。

例如， Q_d 係未經取代之苯基。

例如， Q_d 係為經一或多個各可相同或相異而選自以下之基團所取代的苯基：

- 1) 鹵素 (例如 氟、氯、溴及碘)；
- 2) 氰基；

3) 未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 (例如 甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、正己基及 1,1-二甲基丙基，各視情況地經

鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；

4) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；

5) 未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基，其視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基））；

6) $-T_4-Q_4$ ，其中：

T_4 係為一鍵或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）；

Q_4 係為 $-C(O)OR_{d2}$ ；且

R_{d2} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）；

7) $-OR_{d3}$ ，其中：

R_{d3} 係未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基，其視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同

或相異，且係選自鹵素及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基））

及

8) $-C(O)R_{d4}$ 、 $-C(O)OR_{d4}$ 、 $-C(O)NR_{d4}R_{d4}'$ 、 $-NHC(O)R_{d4}$ 、 $-NHC(O)OR_{d4}$ 或 $-NHC(O)NR_{d4}R_{d4}'$ ，其中：

R_{d4} 及 R_{d4}' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）、未經取代或經取代 C_6-C_{15} 芳基（例如苯基、萘基、二氫萘基或蒽，其各視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代））或 $-T_5-Q_5$ ；

T_5 係為一鍵或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）；且

Q_5 係未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基）

。

例如， Q_d 係為經一或多個 C_1-C_6 烷基所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基、1,1-二甲基丙基及三氟甲基。

例如， Q_d 係為經一或多個鹵素所取代之苯基，每一鹵素各可相同或相異，且係選自氟、氯及溴。

例如， Q_d 係為經一或多個 C_1-C_6 烷氧基所取代之苯基，每一烷氧基各可相同或相異，且係選自甲氧基、三氟甲氧基及仲乙二氧基。

例如， Q_d 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自未經取代之苯基。

例如， Q_d 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自經一或多個選自甲基、甲氧基及鹵素之基團所取代的苯基。

例如， Q_d 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自 $-T_4-Q_4$ 。

例如， T_4 係為乙基。

例如， Q_4 係為 $-C(O)OR_{d2}$ 。

例如， R_{d2} 係為甲基。

例如， Q_d 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自 $-C(O)R_{d4}$ 、 $-NHC(O)R_{d4}$ 及 $-NHC(O)NR_{d4}R_{d4}'$ 。

例如， R_{d4} 及 R_{d4}' 各係獨立地為 H。

例如， R_{d4} 及 R_{d4}' 中至少一個為甲基。

例如， R_{d4} 及 R_{d4}' 中至少一個係為未經取代之苯基、萘基、二氫萘基或蒽。

例如， R_{d4} 及 R_{d4}' 中至少一個為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、

三氟甲基、氟、氯及溴。

例如， R_{d4} 及 R_{d4}' 中至少一個係為經二或更多個基團所取代之苯基，其任何相鄰兩基團連同其所連接之原子一起形成 5-至 7-員環，此環係飽和或未飽和且視情況地含有 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況地經取代。

例如， R_{d4} 及 R_{d4}' 中至少一個係為經二或更多個基團所取代之苯基，其任何相鄰者連同其所連接之原子一起形成 5 員飽和碳環。

例如， Q_d 係為經二或更多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自氰基、 C_1 - C_6 烷基（例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、正己基及三氟甲基）、鹵素（例如氟、氯及溴），及 C_1 - C_6 烷氧基（例如甲氧基及三氟甲氧基）。

例如， Q_d 係為選自以下之雜芳基：吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、吲哚基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吲哚基、咪唑噻唑基、噻噁啉基及諸如此類者，且視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異且係選自未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第

三丁基、正戊基、第二戊基及正己基) 及未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基 (例如苯基氧基, 其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代: 鹵素 (例如氟、氯、溴及碘) 及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基))。

例如, Q_d 係未經取代之萘基。

例如, Q_d 係為經一或多個基團所取代之萘基, 每個取代基各可相同或相異, 且係選自鹵素 (例如氟、氯及溴)。

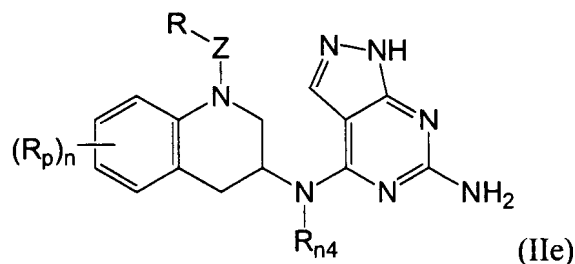
例如, Q_d 係為選自以下之雜芳基: 吡啶基、咪唑基、異噁唑基、吡啶基、噻吩、喹啉基、苯並噻吩及苯並噻二唑基, 且視情況地以甲基或苯基氧基取代。

例如, Q_d 係為 $-C(O)OR_{d1}$ 。

例如, R_{d1} 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基, 包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如, R_{d1} 係為甲基。

本發明亦提供式 IIe 化合物:



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥, 其中

R_p 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、羥基、鹵素、氰基、硝基、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-NR_3'C(O)R_3$ 或 $-NR_3'C(O)OR_3$ ；

R_{n4} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

Z 係為 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_1-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR_1-$ 或一鍵；

R 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、 $-C(O)NR_2R_2'$ 、 $-NR_2R_2'$ 、 $-NR_2'C(O)R_2$ 或 $-NR_2'C(O)OR_2$ ；

R_1 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_2 及 R_2' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環或包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環；

R_3 及 R_3' 各係獨立地為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

m 係為 0、1、2、3 或 4；且

n 係為 0、1、2、3 或 4。

例如， R_{n4} 係為 H 且 n 係為 0。

例如， R 係未經取代或經取代苯基。

例如， R 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自羥基、鹵素、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷氧基、未經取代或經取代芳氧基、未經取代或經取代 C_6 - C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、
 $-T_2-Q_2$ 、 $-OR_4$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6'$ 、
 $-S(O)_2R_6$ 、 $-S(O)_2NR_6R_6'$ 、 $-NHC(O)R_6$ 、 $-NHC(O)OR_6$ 及
 $-NHC(O)NR_6R_6'$ ，其中：

T_2 係為一鍵或未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷基鏈結基；

Q_2 係為 $-C(O)R_5$ 或 $-C(O)OR_5$ ；

R_5 係為 H 或未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷基；

R_4 係未經取代或經取代 C_6 - C_{10} 芳基、未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷基或未經取代或經取代 C_3 - C_{10} 碳環；

R_6 及 R_6' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經取代 C_6 - C_{15} 芳基或 $-T_3-Q_3$ ；

T_3 係為一鍵或未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷基鏈結基；

且

Q_3 係未經取代或經取代 C_6 - C_{10} 芳基。

例如， Z 係為 $-(CH_2)_m-$ 。

例如， m 係為 1 或 2。

例如，R 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素、氰基、未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基及未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷氧基。

例如，R 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自氟、氯及溴。

例如，R 係為經以下基團所取代之苯基：甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基及丁氧基。

例如，R 係為經甲氧基所取代之苯基。

例如，R 係為經兩個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素、氰基、未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基及未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷氧基。

例如，Z 係為 -S(O)₂-。

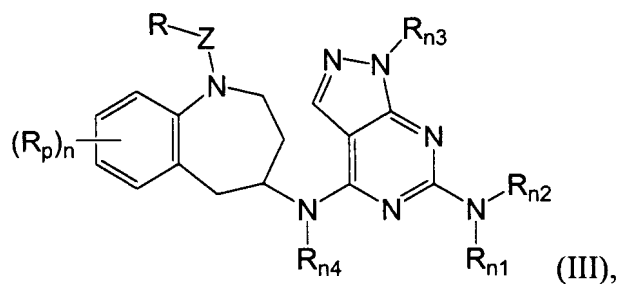
例如，R 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素、未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基及 -NHC(O)NR₆R₆'，其中 R₆'係為 H 且 R₆係未經取代或經取代苯基。

例如，R 係為經 -NHC(O)NR₆R₆'所取代之苯基，其中 R₆'係為 H，且 R₆係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、三氟甲基、氯、氟、溴及氰基。

例如，本發明提供一種化合物，其係選自：



本發明亦提供式 III 化合物：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中：

R_{n1} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{n2} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{n3} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{n4} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_p 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、羥基、鹵素、氰基、硝基、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-NR_3'C(O)R_3$ 或 $-NR_3'C(O)OR_3$ ；

Z 係為 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_1-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR_1-$ 或一鍵；

R_1 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R 係為 $-T_1-Q_1$ ；

T_1 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基或鍵結；

Q_1 係為 H、羥基、鹵素、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、 $-C(O)NR_2R_2'$ 、 $-NR_2R_2'$ 、

-NR₂'C(O)R₂ 或 -NR₂'C(O)OR₂，其限制條件為當 Z 係為 (CH₂)_m，m 係為 0，且 T₁ 係為一鍵時，Q₁ 不為 H、羥基、鹵素、-NR₂R₂'、-NR₂'C(O)R₂ 或 -NR₂'C(O)OR₂，進一步之限制條件為當 Z 係為 -C(O)O-、-C(O)NR₁-或 -S(O)₂NR₁-，且 T₁ 係為一鍵時，Q₁ 不為羥基、鹵素、未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷氧基、未經取代或經取代 C₆-C₁₀ 芳氧基、-NR₂R₂'、-NR₂'C(O)R₂、-NR₂'C(O)OR₂，進一步之限制條件為當 Z 係為 -C(O)-或 -C(O)C(O)-，且 T₁ 係為一鍵時，Q₁ 不為鹵素、-C(O)R₂、-C(O)OR₂ 或 -C(O)NR₂R₂'，且進一步之限制條件為當 Z 係為 -S(O)₂-，且 T₁ 係為一鍵時，Q₁ 不為 -C(O)R₂、-C(O)OR₂ 或 -C(O)NR₂R₂'；

R₂ 及 R₂'各係獨立地為 H、未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基、未經取代或經取代 C₆-C₁₀ 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C₃-C₁₀ 碳環或包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環；

R₃ 及 R₃'各係獨立地為 H 或未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基；

m 係為 0、1、2、3 或 4；且

n 係為 0、1、2、3 或 4。

例如，所有 R_{n1}、R_{n2}、R_{n3} 及 R_{n4} 皆為 H。

例如，n 係為 0。

例如， R_{n1} 、 R_{n2} 、 R_{n3} 及 R_{n4} 中至少一者係為未經取代或經取代、直鏈或分支鏈 C_1 - C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， R_p 係為氟、氯、溴或碘。

例如， R_p 係未經取代或經取代、直鏈或分支鏈 C_1 - C_6 烷基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， R_3 及 R_3' 各係獨立地為 H。

例如， R_3 及 R_3' 中至少一者係未經取代或經取代、直鏈或分支鏈 C_1 - C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， R_1 係為 H。

例如， R_1 係未經取代或經取代、直鏈或分支鏈 C_1 - C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， m 係為 1。

例如， m 係為 2。

例如， m 係為 3。

例如， m 係不為 0。

例如， T_1 係為鍵結。

例如， T_1 係未經取代或經取代 C_1 - C_6 烷基鏈結基，包

括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、正己基、1,1-二甲基丙基及 2,2-二甲基丙基。

例如， T_1 係為甲基、乙基、1,1-二甲基丙基或 2,2-二甲基丙基鏈結基。

例如， Q_1 係為 H。

例如， Q_1 係為氟、氯、溴或碘。

例如， Q_1 係為 C_1-C_6 烷氧基，包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、異丙基氧基、正丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，每一基團各視情況經以下基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）或 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基）。

例如， Q_1 係為 C_6-C_{10} 芳氧基，包括但不限於苯基氧基，其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為苯基氧基，且視情況地經一或多個各可相同或相異而選自以下基團之基團所取代：鹵素（例如

氟、氯及溴)及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基及第三丁基)。

例如， Q_1 係未經取代之苯基。

例如， Q_1 係經單取代之苯基例如 2-經取代之苯基、3-經取代之苯基、4-經取代之苯基、5-經取代之苯基或 6-經取代之苯基。例如， Q_1 係為經二取代之苯基，例如 1,2-經取代之苯基、2,3-經取代之苯基、3,4-經取代之苯基、4,5-經取代之苯基、5,6-經取代之苯基、1,3-經取代之苯基、1,4-經取代之苯基、1,5-經取代之苯基、1,6-經取代之苯基、2,4-經取代之苯基、2,5-經取代之苯基、2,6-經取代之苯基、3,5-經取代之苯基、3,6-經取代之苯基或 4,6-經取代之苯基。例如， Q_1 係為經三取代之例如 2,3,5-經取代，或 2,4,6-經取代。例如， Q_1 係為經二-或經三取代，其中兩取代基係相同。

例如， Q_1 係為經一或多個各可相同或相異而選自以下之基團所取代的苯基：

- 1) 羥基；
- 2) 鹵素(例如氟、氯、溴及碘)；
- 3) 硝基；
- 4) 氰基；

5) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、正己基及 1,1-二甲基丙基，各視情況地經

以下基團所取代：鹵素（例如氟（例如該取代基係為 $-\text{CF}_3$ ）、氯、溴及碘））；

6) 未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代，或未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基（例如視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代之苯基，或未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）））；

7) 未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基（例如苯基，其視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）及未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基））；

8) 未經取代或經取代而包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的雜芳基（例如吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、

異喹啉基、萘啶基、吡啶基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吡啶基、咪唑啉基、咪唑啉基、2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烯及諸如此類者，且視情況地經取代）；

9) $-T_2-Q_2$ ，其中：

T_2 係為一鍵或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）；

Q_2 係為 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ ；且

R_5 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）；

$-OR_4$ ，其中：

R_4 係未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基，其視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基））；或

未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環（例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且視情況地經一或多個各可相同或相異而選自以下基團之基團所取代：羥基、鹵

素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基））；
及

10) $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6'$ 、 $-S(O)_2R_6$ 、
 $-S(O)_2NR_6R_6'$ 、 $-NHC(O)R_6$ 、 $-NHC(O)OR_6$ 或
 $-NHC(O)NR_6R_6'$ ，其中：

R_6 及 R_6' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）、未經取代或經取代 C_6-C_{15} 芳基（例如苯基、萘基或蒽，其各視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）或 $-T_3-Q_3$ ；

T_3 係為一鍵或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基）；且

Q_3 係未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基）。

例如， Q_1 係為經一或多個 C_1-C_6 烷基所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、正己基及三氟甲基。

例如， Q_1 係為經一或多個鹵素所取代之苯基，每一鹵素各可相同或相異，且係選自氟、氯及溴。

例如， Q_1 係為經一或多個 C_1-C_6 烷氧基所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲氧基、三氟甲氧基及仲乙二氧基。

例如， Q_1 係為經一或多個 C_1-C_6 烷氧基所取代之苯基，其中每一者各係視情況經取代或未經取代苯基。

例如， Q_1 係為經一或多個 C_1-C_6 烷氧基所取代之苯基，每一基團各係視情況經氟、氯或溴取代之苯基。

例如， Q_1 係為經未經取代之苯基所取代的苯基。

例如， Q_1 係為經由經取代之苯基所取代的苯基，其中該經取代苯基經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、甲氧基、氟及氯。

例如， Q_1 係為經 $-T_2-Q_2$ 所取代之苯基。

例如， T_2 係為乙基。

例如， Q_2 係為甲基。

例如， Q_1 係為經 $-OR_4$ 所取代之苯基。

例如， R_4 係未經取代之苯基。

例如， R_4 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、甲氧基及鹵素。

例如， R_4 係為環戊基。

例如， Q_1 係為經以下基團所取代之苯基： $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-NHC(O)R_6$ 、 $-NHC(O)OR_6$ 或 $-S(O)_2R_6$ 。

例如， R_6 係為甲基或乙基。

例如， R_6 係未經取代之苯基。

例如， R_6 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、三氟甲基、氯、氟及溴。

例如， R_6 係為經二或更多個基團所取代之苯基，其任何相鄰者連同其所連接之原子一起形成 5-至 7-員環，其係飽和或未飽和且視情況地含有 1 至 3 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況地經取代。

例如， R_6 係為經二或更多個基團所取代之苯基，其任何相鄰者連同其所連接之原子一起形成 5 員飽和碳環。

例如， R_6 係未經取代之萘基。

例如， R_6 係未經取代之四氫萘基。

例如， R_6 係未經取代之蒽。

例如， R_6 係為 $-T_3-Q_3$ 。

例如， T_3 係為甲基。

例如， Q_3 係未經取代之苯基。

例如， Q_1 係為經選自噻吩及吡啶基之雜芳基所取代之苯基。

例如， Q_1 係為經二或更多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自氟基、 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、異丙基、第三丁基、1,1-二甲基丙基、正己基及三氟甲基）、鹵素（例如氟、氯及溴）、 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、三氟甲氧基、苯基甲氧基及氯苯基甲氧基）及環戊基氧基。

例如， Q_1 係未經取代之萘基。

例如， Q_1 係為經一或多個基團所取代之萘基，每個取代基各可相同或相異，且係選自羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及伸乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為經一或多個基團所取代之萘基，每個取代基各可相同或相異，且係選自氟、氯及溴。

例如， Q_1 係為選自以下之雜芳基：吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、蔡啶基、吡啶基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吡嗪基、咪唑噻唑基、噻噁啉基、吡嗪基、二氫吡嗪基及諸如此類者，且視情況地經一或多個基團所取代，每個取代基各可相同或相異，選自：

1) 未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊

基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；

2）未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基及第三丁氧基，各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）；

3）未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基（例如苯基氧基，其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代））；及

4）未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基（例如苯基，其視情況地經一或多個每一者各可相同或相異而選自以下之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及仲乙二氧基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代））。

例如， Q_1 係為經一或多個基團所取代之雜芳基，每一基團各可相同或相異且選自甲基、甲氧基、苯氧基、未

經取代之苯基及經甲基或甲氧基所取代之苯基。

例如， Q_1 係為選自以下之雜芳基：吡啶基、咪啶基、吡啶基、噻吩、異噻啉基、苯並噻吩、苯並呋喃基、苯並噻二啉基、喹啉基、喹噻啉基、吡啶基及二氫吡啶基，其各視情況地經取代。

例如， Q_1 係為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且視情況地經一或多個各可相同或相異而選自以下基團之基團所取代：羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為選自以下之雜環：吡咯啉基、咪啶啉基、吡啶啉基、噻啶啉基、異噻啶啉基、三啶啉基、四氫呋喃基、哌啶基、哌啶基及嗎啉基及諸如此類者，且視情況地經一或多個基團所取代，每一基團各可相同或相異且係選自未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）。

例如， Q_1 係為 $-C(O)R_2$ 或 $-C(O)OR_2$ 。

例如， R_2 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， R_2 係為甲基。

例如， R_2 係未經取代或經取代苯基或萘基。

例如， R_2 係為選自以下之雜芳基：吡咯基、呋喃基、噻吩、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並咪唑基、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、吲哚基、苯並呋喃基、嘌呤基、脫氮嘌呤基、吲哚基、咪唑噻唑基、喹噁啉基、吡烯基、二氫吡烯基及諸如此類者，且視情況地經取代。

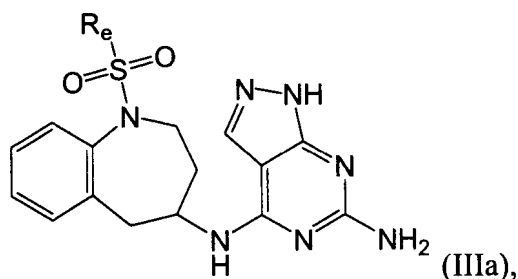
例如， R_2 係為吲哚基。

例如， R_2 係為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，且視情況地經取代。

例如， R_2 係為選自以下之雜環：吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、三唑啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌嗪基及嗎啉基及諸如此類者，且視情況地經取代。

例如， $-Z-R$ 係未經取代或經取代苯基，其中 Z 係為一鍵，且 R 係為 $-T_1-Q_1$ ，其中 T_1 係為一鍵且 Q_1 係未經取代或經取代苯基。

本發明亦提供式 IIIa 化合物：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中：

R_e 係為 $-T_{e1}-R_{e1}$ ；

T_{e1} 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基或一鍵；且

R_{e1} 係為 H、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基。

例如， T_{e1} 係為一鍵。

例如， T_{e1} 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基鏈結基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基。

例如， R_{e1} 係未經取代之苯基或萘基。

例如， R_{e1} 係為經一或多個基團所取代之苯基或萘基，每個取代基各可相同或相異，且係選自羥基、鹵素（例如氟、氯、溴及碘）、硝基、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基及正己基，其各視情況地經鹵素（例如氟、氯、溴及碘）所取代）及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙基氧基、異丙基氧基、丁氧基、第三丁氧基、甲二氧基及伸乙二氧基，其各視情況地經鹵素所取代（例如氟（例如

該取代基係為 $-\text{OCF}_3$)、氟、溴及碘)) 。

例如， R_{e1} 係為經一或多個基團所取代之苯基或萘基，每個取代基各可相同或相異，且係選自氟、氯及溴。

例如， R_{e1} 係為經一或多個氰基所取代之苯基。

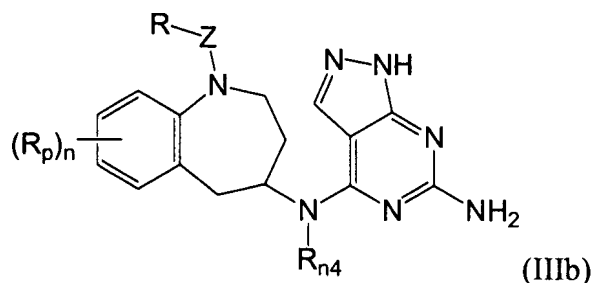
例如， R_{e1} 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、乙基及三氟甲基。

例如， R_{e1} 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲氧基、三氟甲氧基及伸乙二氧基。

例如， R_{e1} 係為經兩個選自以下之基團所取代的苯基：氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基。

例如， R_{e1} 係為經三個選自以下之基團所取代的苯基：氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基。

本發明亦提供式 IIIb 化合物：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中

R_p 係未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、羥基、鹵素、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_3$ 、 $-\text{NR}_3\text{R}_3'$ 、 $-\text{NR}_3'\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 或

$-\text{NR}_3'\text{C}(\text{O})\text{OR}_3$;

R_{n4} 係為 H 或未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 ;

Z 係為 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_1-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_1-$ 或鍵結 ;

R 係未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基、未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳環、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2\text{R}_2'$ 、
 $-\text{NR}_2\text{R}_2'$ 、 $-\text{NR}_2'\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ 或 $-\text{NR}_2'\text{C}(\text{O})\text{OR}_2$;

R_1 係為 H 或未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 ;

R_2 及 R_2' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未經取代或經取代 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳環或包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環 ;

R_3 及 R_3' 各係獨立地為 H 或未經取代或經取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 ;

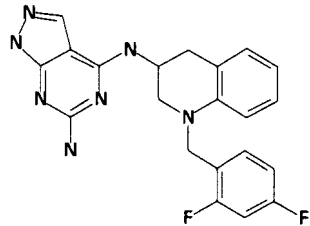
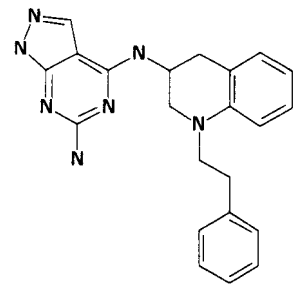
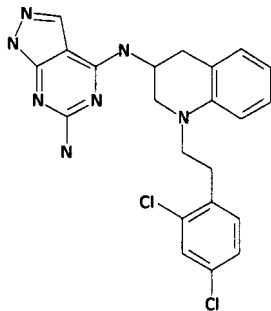
n 係為 0、1、2、3 或 4 ; 且

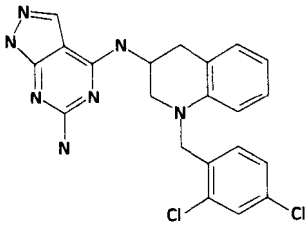
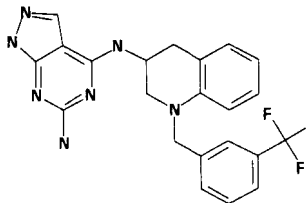
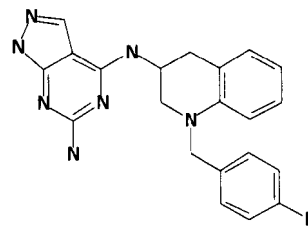
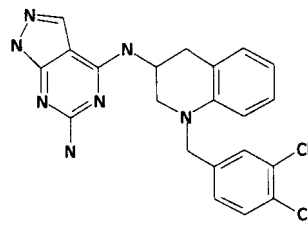
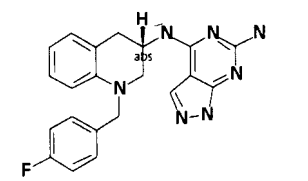
m 係為 0、1、2、3 或 4 。

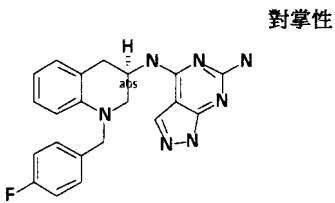
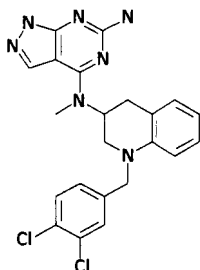
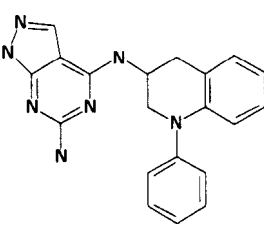
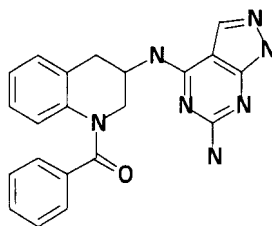
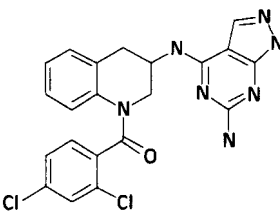
例如， R_{n4} 係為 H 且 n 係為 0。

本發明代表性化合物係包括表 1 所列之化合物。

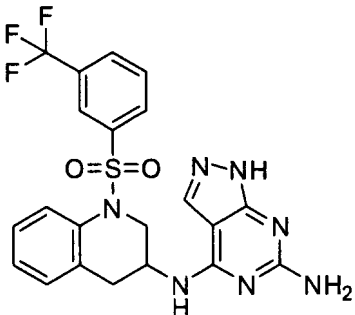
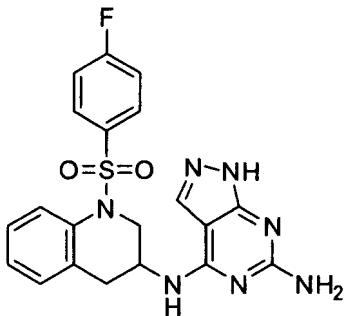
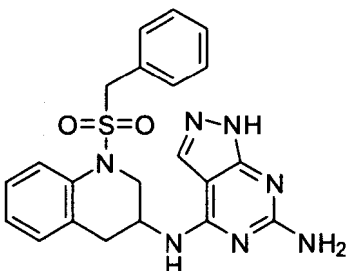
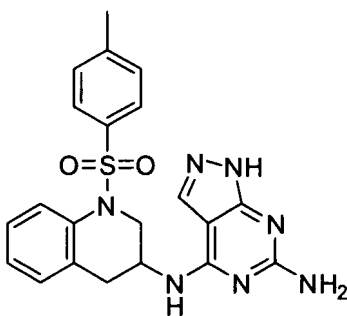
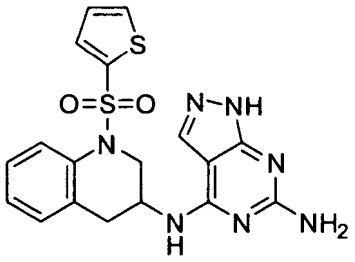
表 1

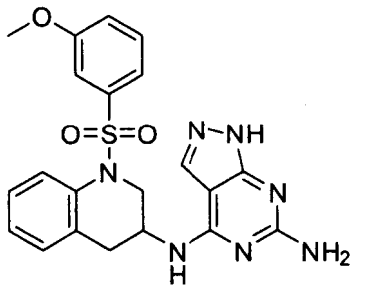
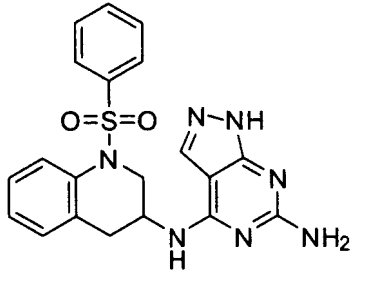
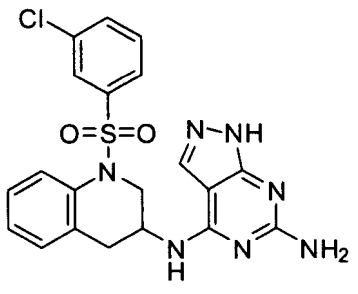
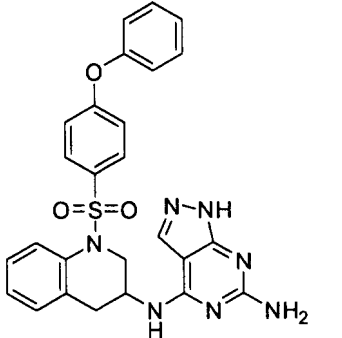
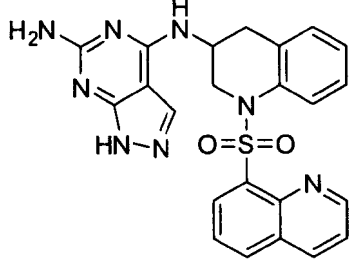
化合物編號	結構	IUPAC 命名
1		N ⁴ -(1-(2,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
2		N ⁴ -(1-(2-苯基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
3		N ⁴ -(1-(2-(2,4-二氯苯基)乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

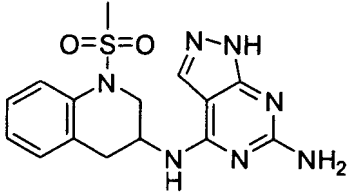
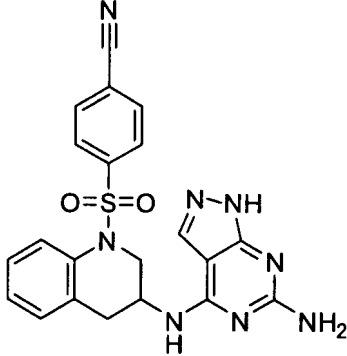
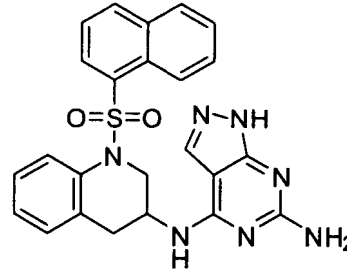
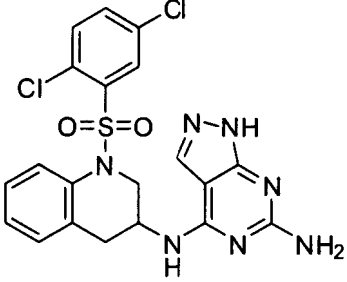
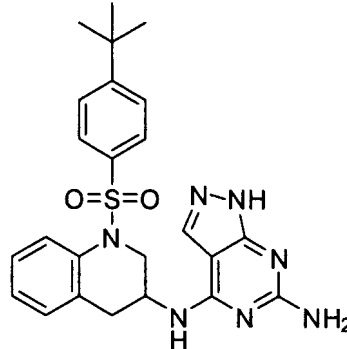
4		N ⁴ -(1-(2,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
5		N ⁴ -(1-(3-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
6		N ⁴ -(1-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
7		N ⁴ -(1-(3,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
8		N ⁴ -((3S)-1-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

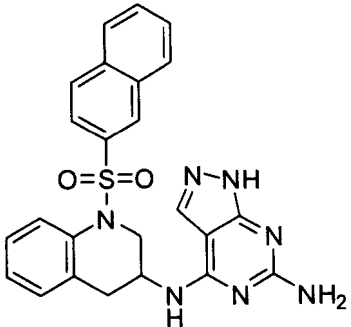
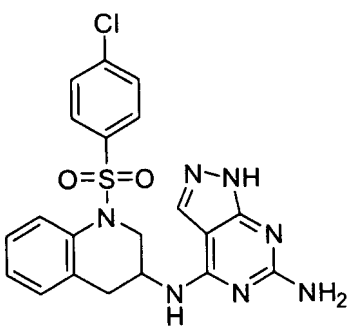
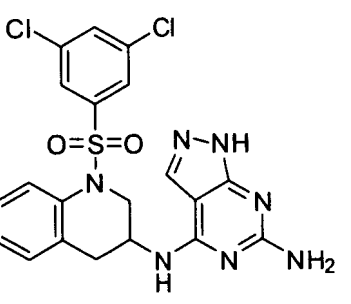
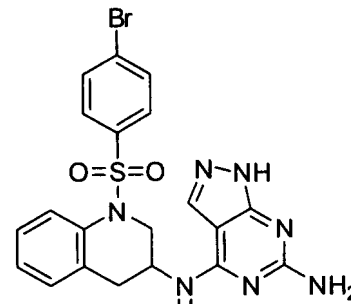
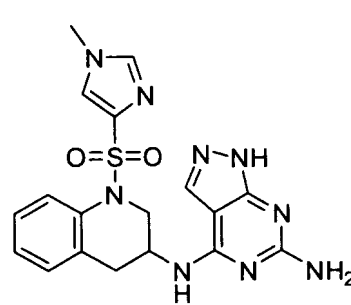
9		N ⁴ -((3R)-1-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
10		N ⁴ -(1-(3,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-N ⁴ -甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
11		N ⁴ -(1-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
12		(3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(苯基)甲酮
13		(3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-3,4-二氯苯基)甲酮

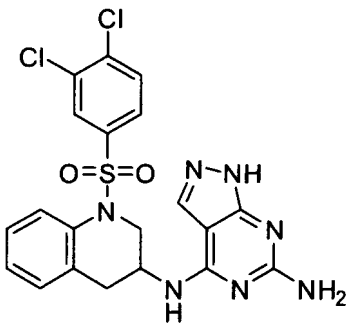
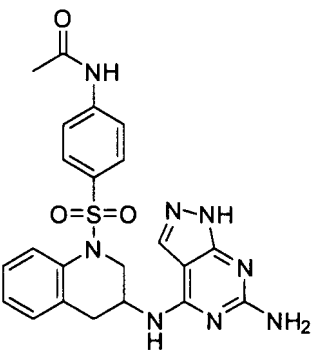
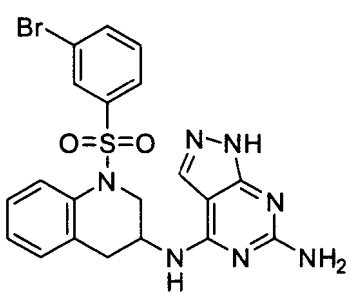
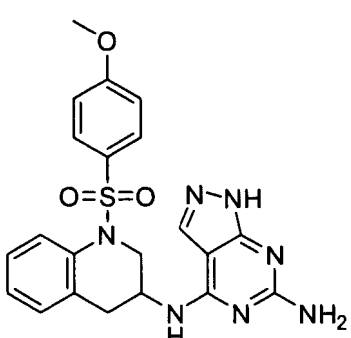
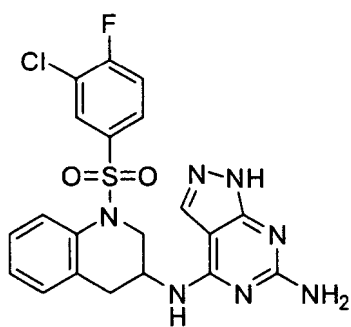
14		N ⁴ -(1-((2,4-二氯苯基)磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
15		N4-(1-(3,5-二甲基異噁唑-4-基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
16		N4-(1-(聯苯-4-基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
17		N4-(1-(苯並[c][1,2,5]噻二唑-4-基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
18		N4-(1-(3-氟苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

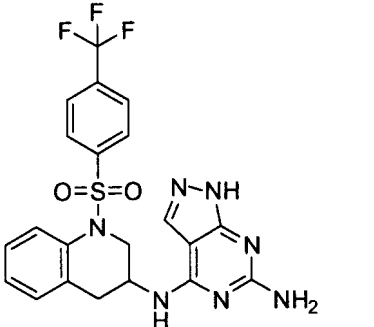
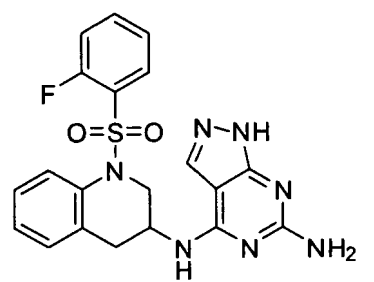
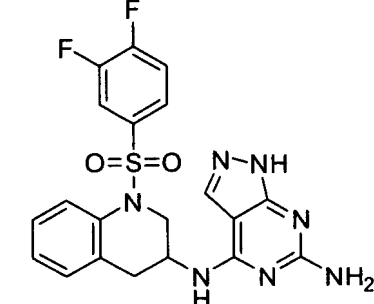
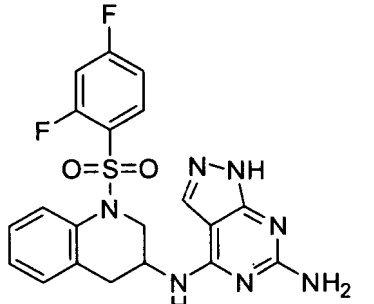
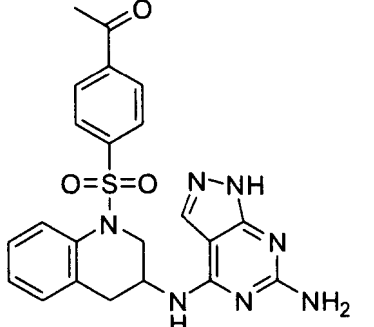
19		N4-(1-(3-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
20		N4-(1-(4-氟苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
21		N4-(1-(苄基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
22		N4-(1-(甲苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
23		N4-(1-(噻吩-2-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

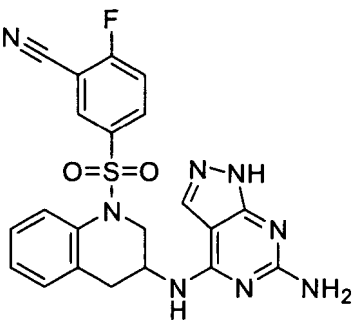
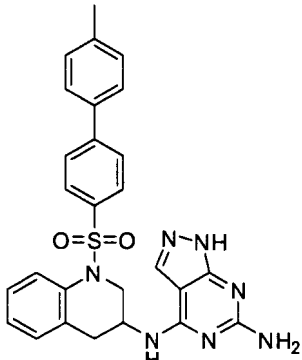
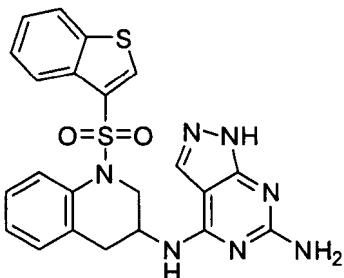
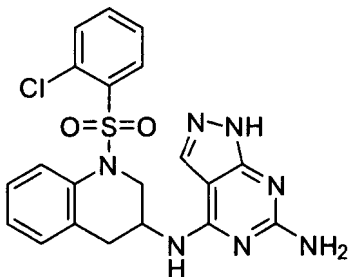
24		N4-(1-(3-甲氧基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
25		N4-(1-(苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
26		N4-(1-(3-氯苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
27		N4-(1-(4-苯氧基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
28		N4-(1-(喹啉-8-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

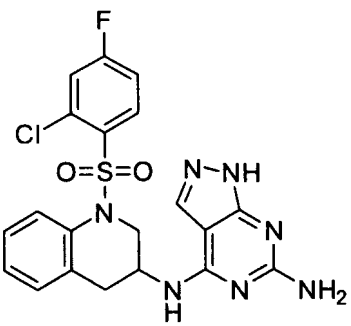
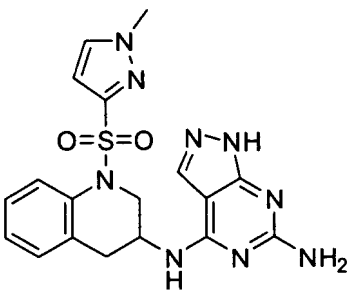
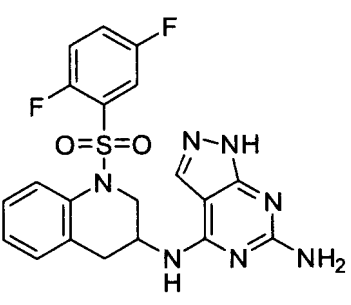
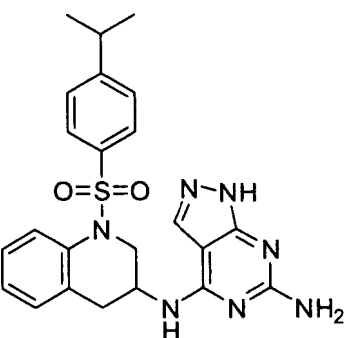
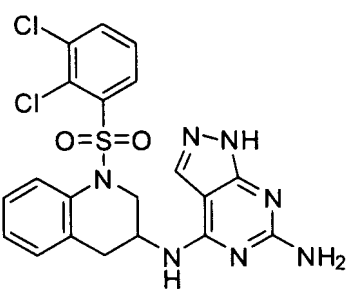
29		N4-(1-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
30		4-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基磺酰基)苄腈
31		N4-(1-(萘-1-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
32		N4-(1-(2,5-二氯苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
33		N4-(1-(4-第三丁基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

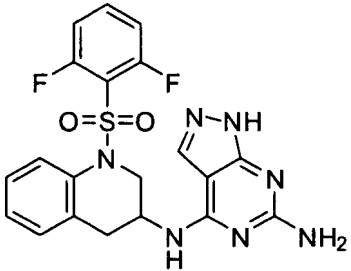
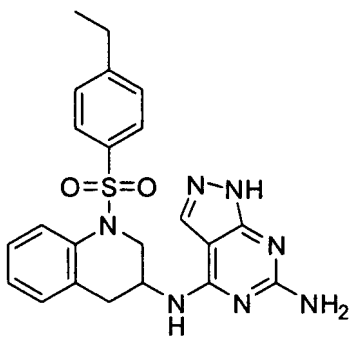
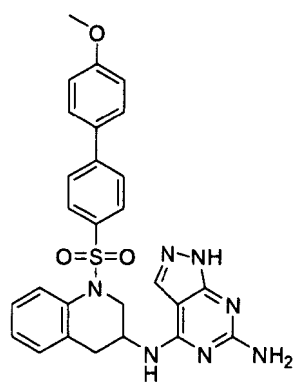
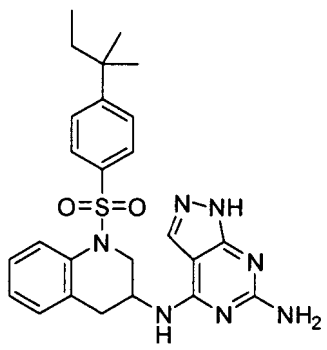
34		N4-(1-(萘-2-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
35		N4-(1-(4-氯苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
36		N4-(1-(3,5-二氯苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
37		N4-(1-(4-溴苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
38		N4-(1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

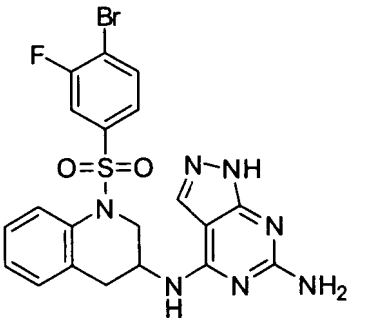
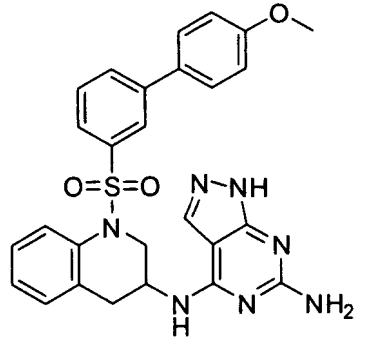
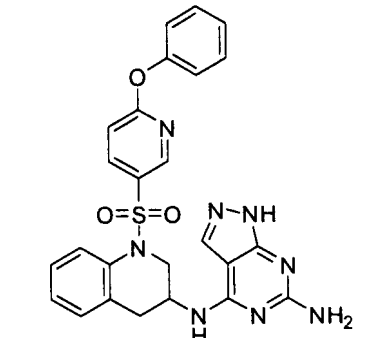
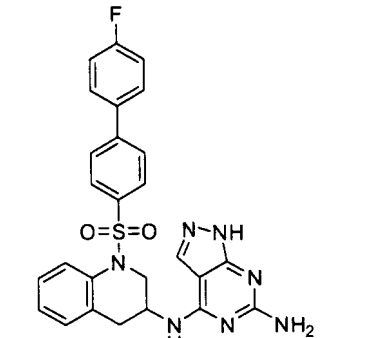
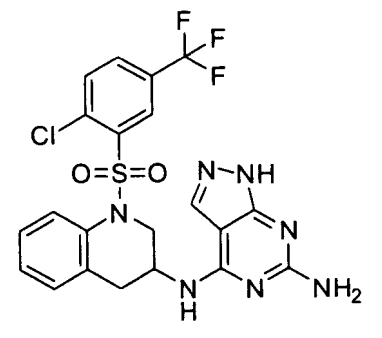
39		N4-(1-(3,4-二氯苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
40		N-(4-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基磺酰基)苯基)乙酰胺
41		N4-(1-(3-溴苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
42		N4-(1-(4-甲氧基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
43		N4-(1-(3-氯-4-氟苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

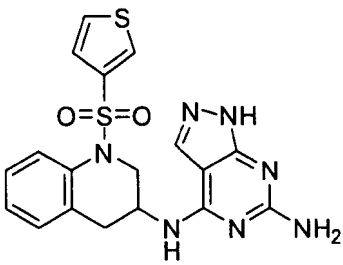
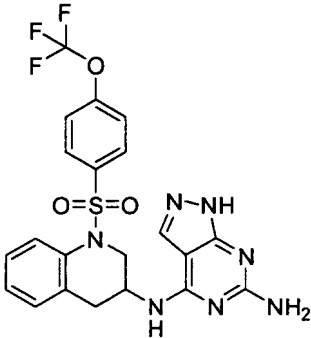
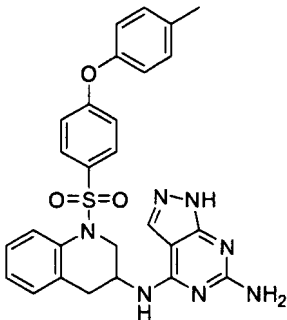
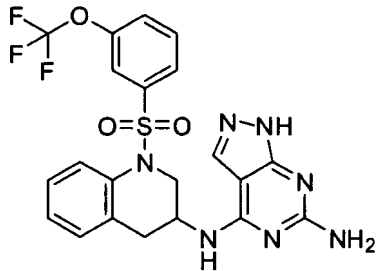
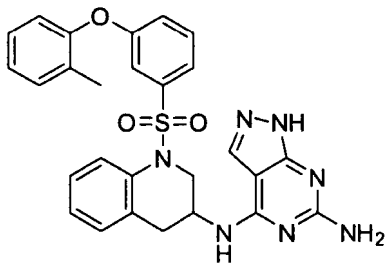
44		N4-(1-(4-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
45		N4-(1-(2-氟苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
46		N4-(1-(3,4-二氟苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
47		N4-(1-(2,4-二氟苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
48		1-(4-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基磺醯基)苯基)乙酮

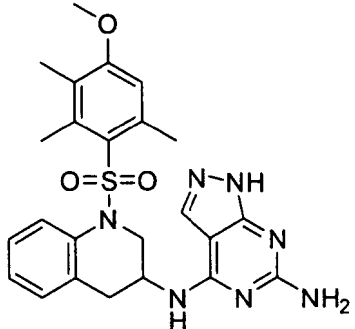
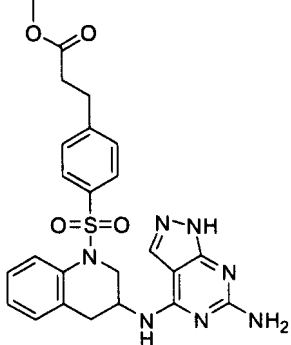
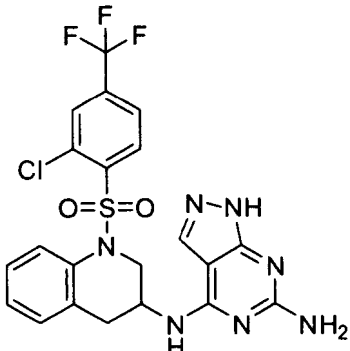
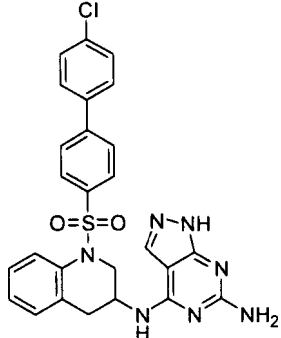
49		5-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基磺醯基)-2-氟苄腈
50		N4-(1-(4'-甲基聯苯-4-基磺醯基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
51		N4-(1-(苯並[b]噻吩-3-基磺醯基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
52		N4-(1-(2-氯苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

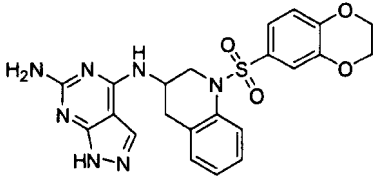
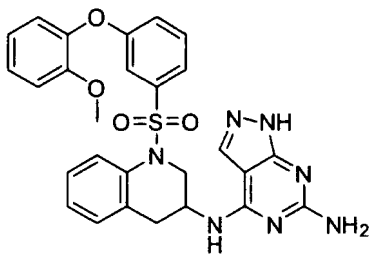
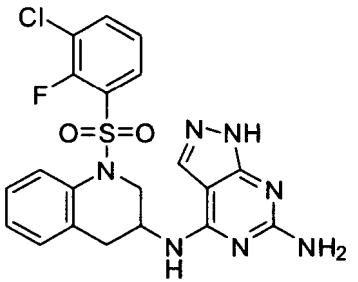
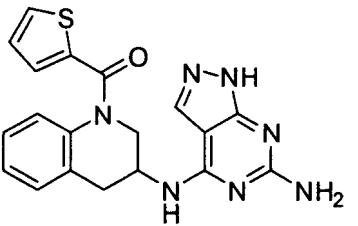
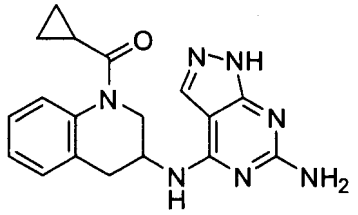
53		N4-(1-(2-氯-4-氟苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
54		N4-(1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
55		N4-(1-(2,5-二氟苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
56		N4-(1-(4-iso 丙基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
57		N4-(1-(2,3-二氯苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

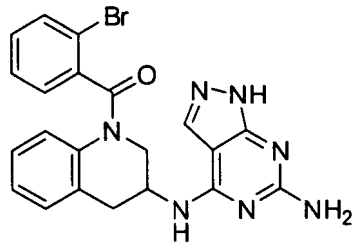
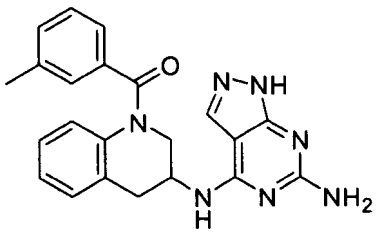
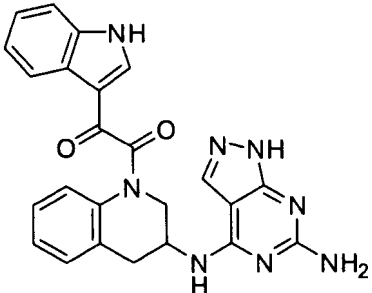
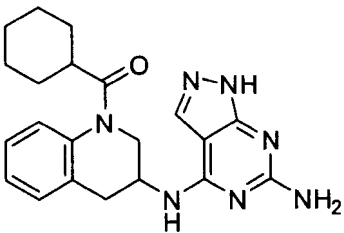
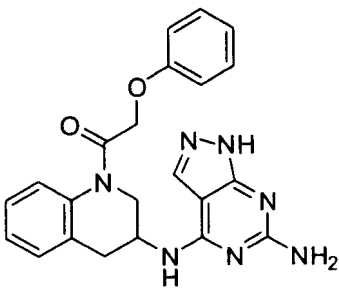
58		N4-(1-(2,6-二氟苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
59		N4-(1-(4-乙基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
60		N4-(1-(4'-甲氧基聯苯-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
61		N4-(1-(4-第三戊基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

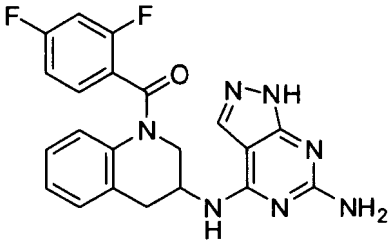
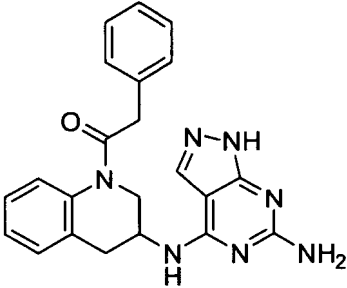
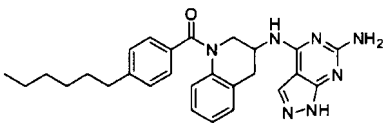
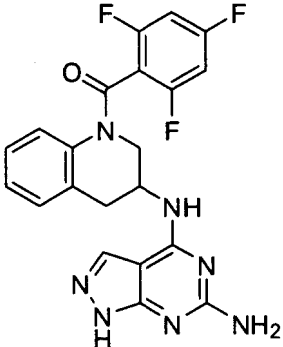
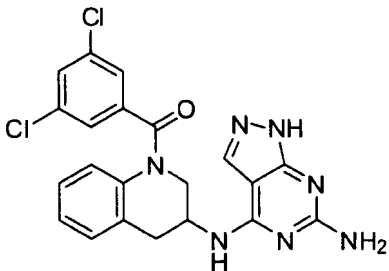
62		N4-(1-(4-溴-3-氟苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
63		N4-(1-(4'-甲氧基聯苯-3-基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
64		N4-(1-(6-苯氧基吡啶-3-基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
65		N4-(1-(4'-氟聯苯-4-基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
66		N4-(1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

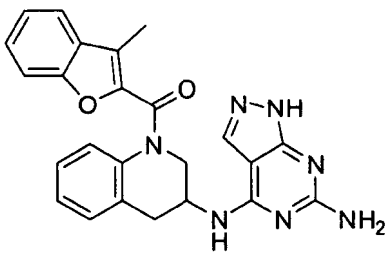
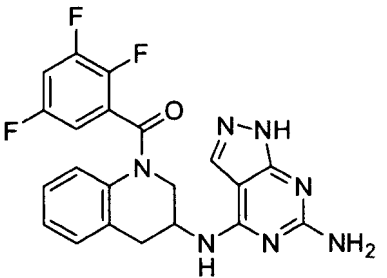
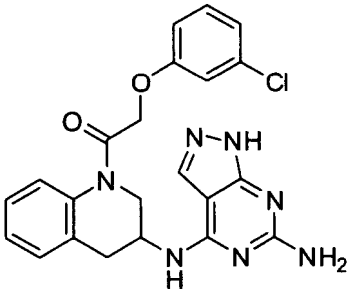
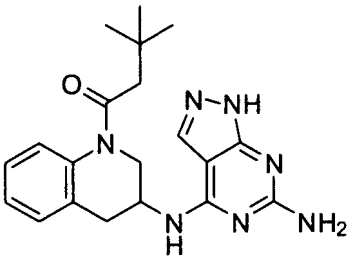
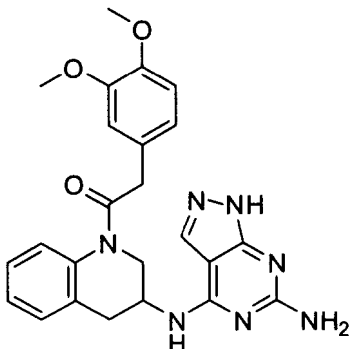
67		N4-(1-(噻吩-3-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
68		N4-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
69		N4-(1-(4-(p-甲苯氧基)苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
70		N4-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
71		N4-(1-(3-(鄰-甲苯氧基)苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

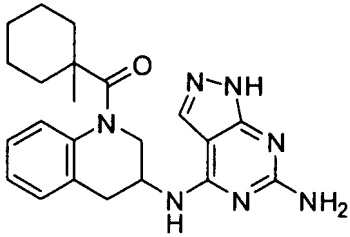
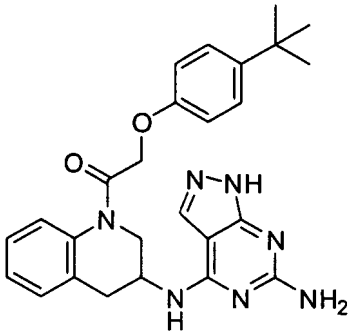
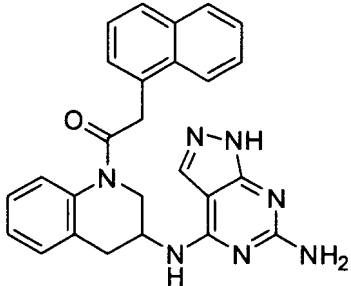
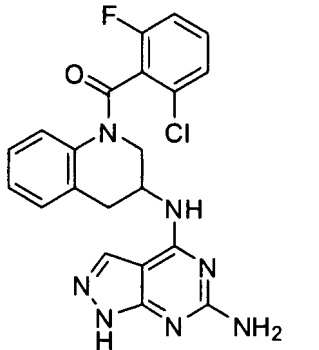
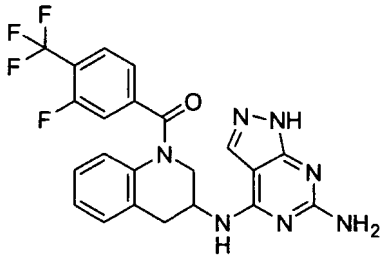
72		N4-(1-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
73		3-(4-(3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基磺酰基)苯基)丙酸甲酯
74		N4-(1-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
75		N4-(1-(4'-氯聯苯-4-基磺酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

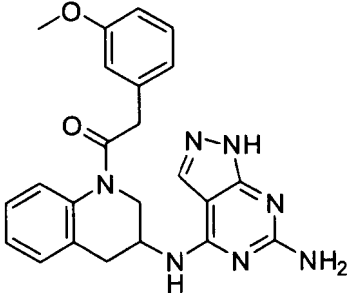
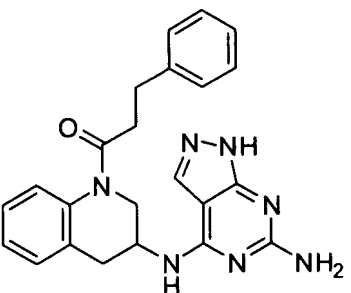
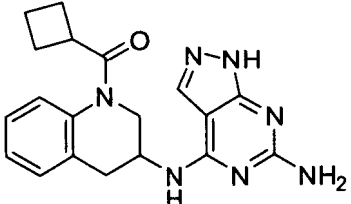
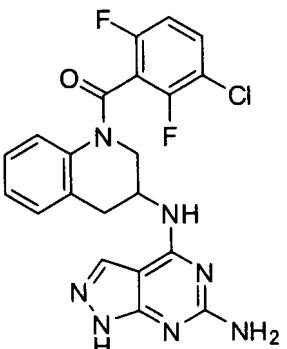
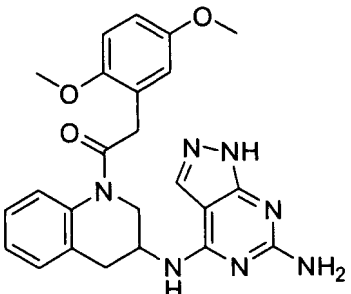
76		N4-(1-(2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
77		N4-(1-(3-(2-甲氧基苯氧基)苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
78		N4-(1-(3-氯-2-氟苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
79		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(噻吩-2-基)甲酮
80		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(環丙基)甲酮

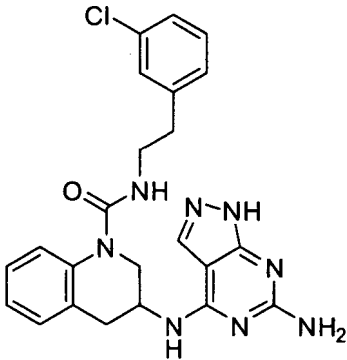
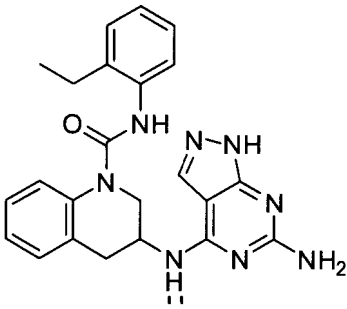
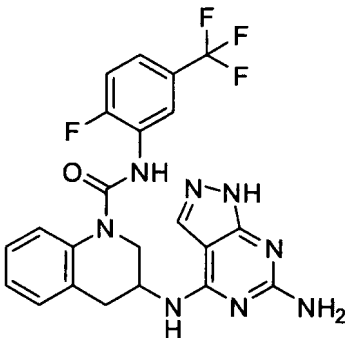
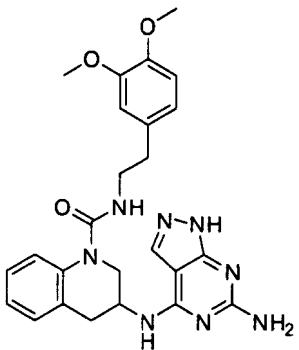
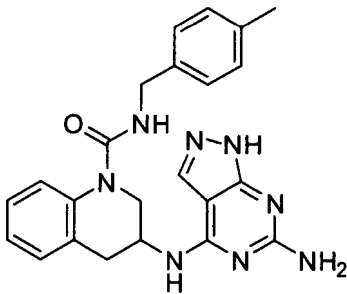
81		(3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(2-溴苯基)甲酮
82		(3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(間-甲基苯基)甲酮
83		1-(3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙烷-1,2-二酮
84		(3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(環己基)甲酮
85		1-(3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-苯氧基乙酮

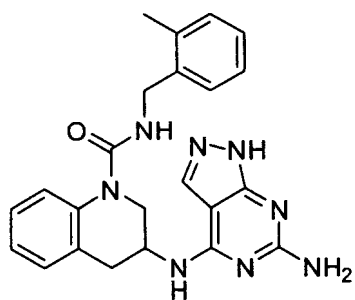
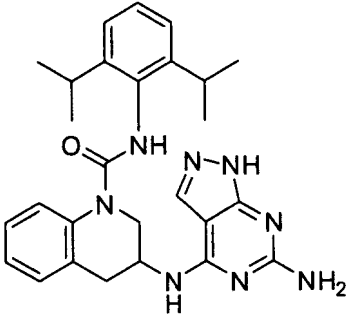
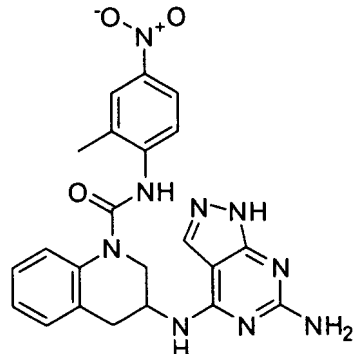
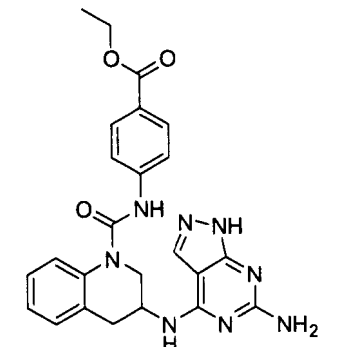
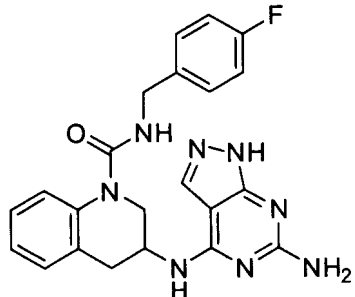
86		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(2,4-二氟苯基)甲酮
87		1-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-苯基乙酮
88		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(4-己基苯基)甲酮
89		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(2,4,6-三氟苯基)甲酮
90		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(3,5-二氯苯基)甲酮

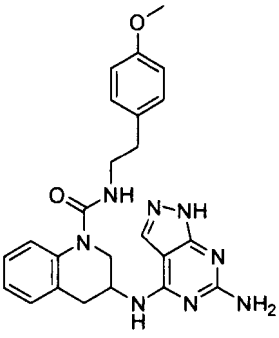
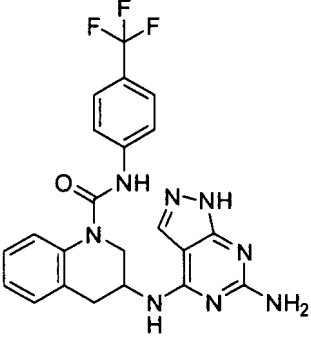
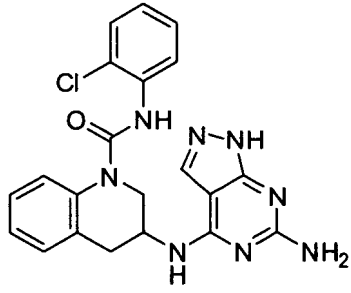
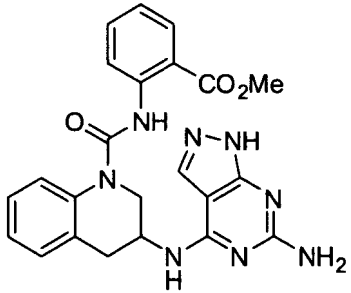
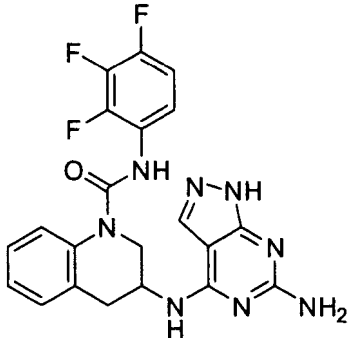
91		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)(3-甲基苯並呋喃-2-基)甲酮
92		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)(2,3,5-三氟苯基)甲酮
93		1-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-(3-氯苯氧基)乙酮
94		1-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-3,3-二甲基丁烷-1-酮
95		1-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙酮

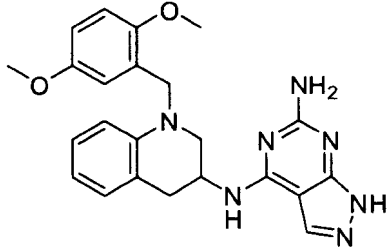
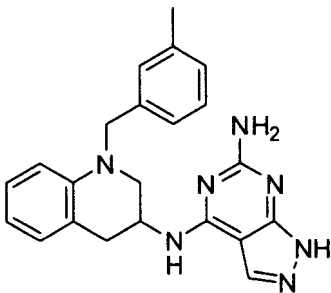
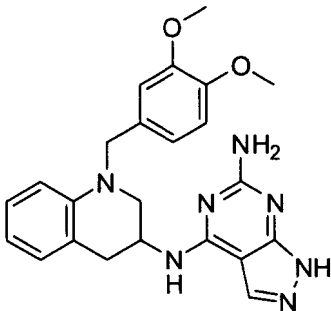
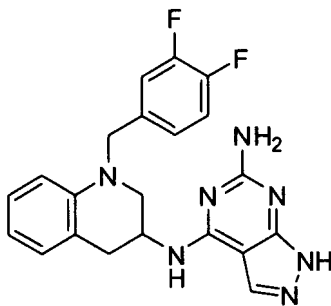
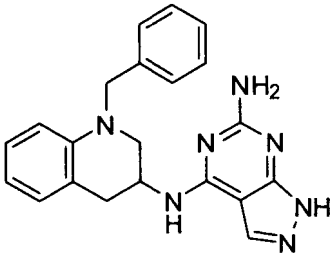
96		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)(1-甲基環己基)甲酮
97		1-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(4-第三丁基苯氧基)乙酮
98		1-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(萘-1-基)乙酮
99		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)(2-氯-6-氟苯基)甲酮
100		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)甲酮

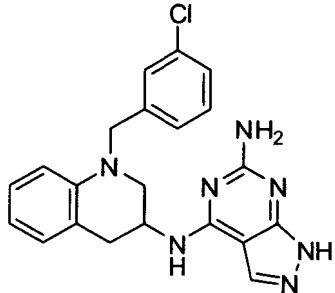
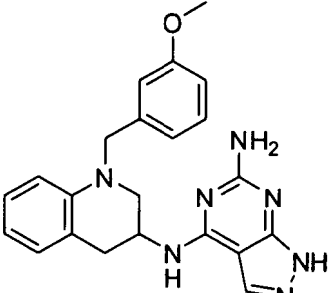
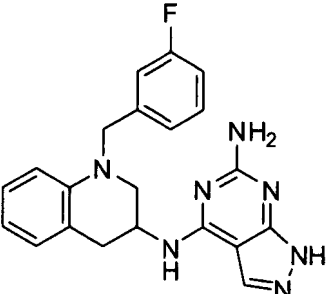
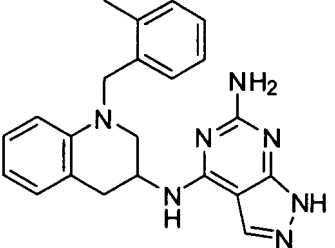
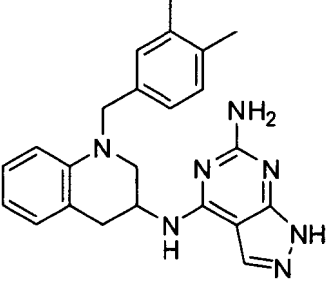
101		1-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮
102		1-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-3-苯基丙烷-1-酮
103		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(環丁基)甲酮
104		(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(3-氯-2,6-二氟苯基)甲酮
105		1-(3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-2-(2,5-二甲氧基苯基)乙酮

106		3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基 氨基)-N-(3-氯苯乙基)-3,4-二氢喹啉- 1(2H)-甲醯胺
107		3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基 氨基)-N-(2-乙基苯基)-3,4-二氢喹啉- 1(2H)-甲醯胺
108		3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基 氨基)-N-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3,4- 二氢喹啉-1(2H)-甲醯胺
109		3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基 氨基)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-3,4-二 氢喹啉-1(2H)-甲醯胺
110		3-(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基 氨基)-N-(4-甲基苄基)-3,4-二氢喹啉- 1(2H)-甲醯胺

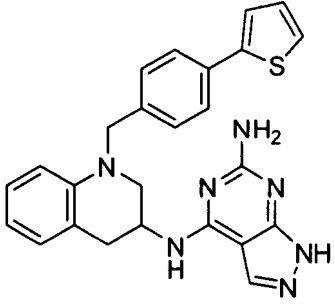
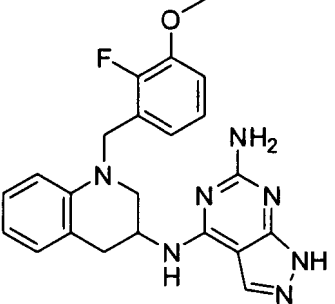
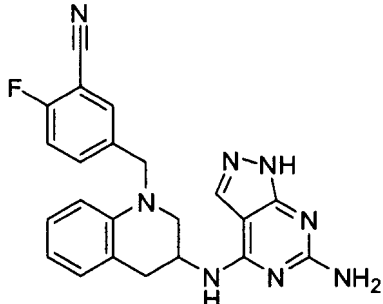
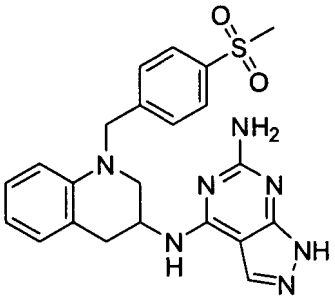
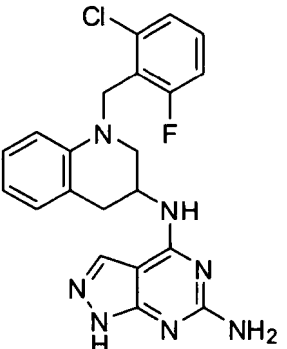
111		3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-N-(2-甲基苄基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-甲醯胺
112		3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-N-(2,6-二異丙基苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-甲醯胺
113		3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-N-(2-甲基-4-硝基苯基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-甲醯胺
114		4-(3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-1,2,3,4-四氫喹啉-1-甲醯胺基)苯甲酸乙酯
115		3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-N-(4-氟苄基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-甲醯胺

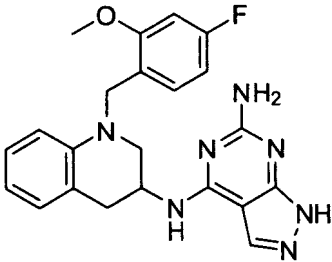
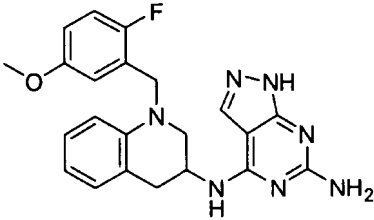
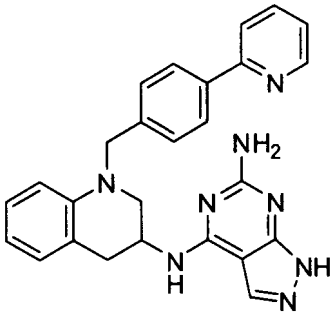
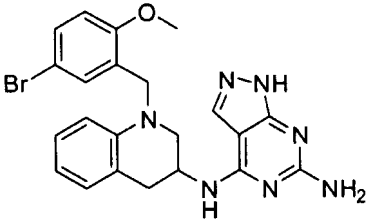
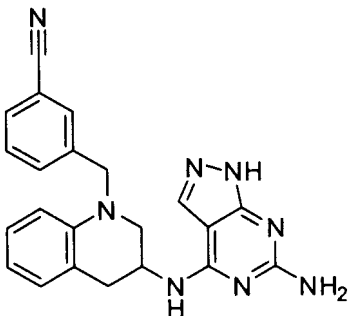
116		3-(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基 胺基)-N-(4-甲氧基苯乙基)-3,4-二氢 嘧啶-1(2H)-甲醯胺
117		3-(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基 胺基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢 嘧啶-1(2H)-甲醯胺
118		3-(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基 胺基)-N-(2-氯苯基)-3,4-二氢嘧啶- 1(2H)-甲醯胺
119		2-(3-(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4- 基胺基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-1-甲醯胺基)苯甲酸甲酯
120		3-(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基 胺基)-N-(2,3,4-三氟苯基)-3,4-二氢嘧 啶-1(2H)-甲醯胺

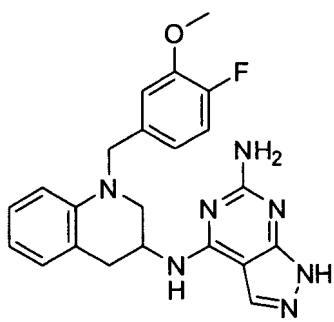
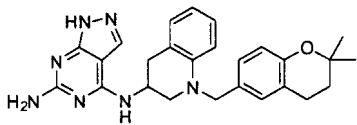
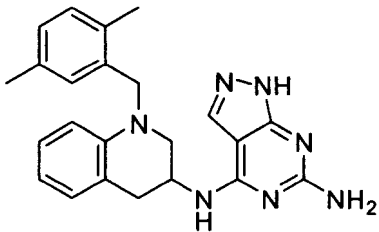
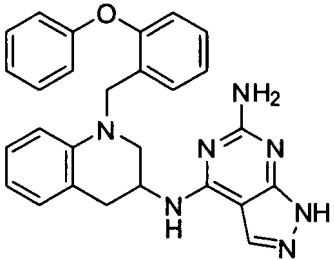
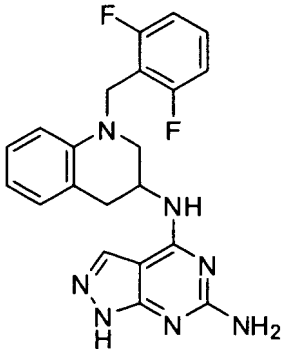
121		N4-(1-(2,5-二甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
122		N4-[1-(3-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
123		N4-[1-(3,4-二甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
124		N4-[1-(3,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
125		N4-(1-苄基-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

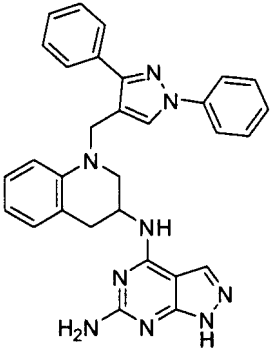
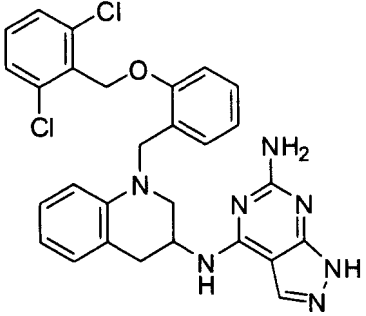
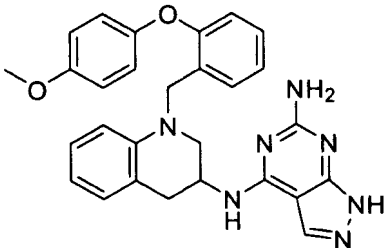
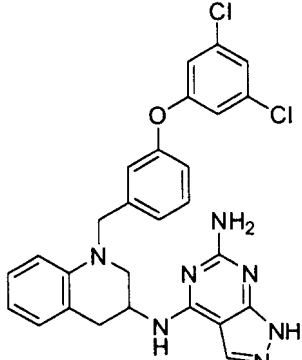
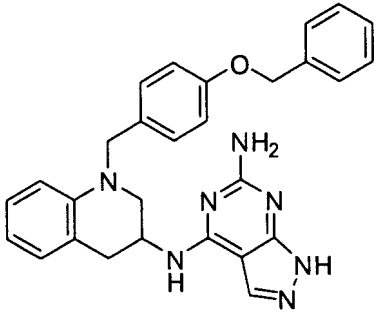
126		N4-[1-(3-氯苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
127		N4-[1-(3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
128		N4-[1-(3-氟苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
129		N4-[1-(2-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
130		N4-[1-(3,4-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

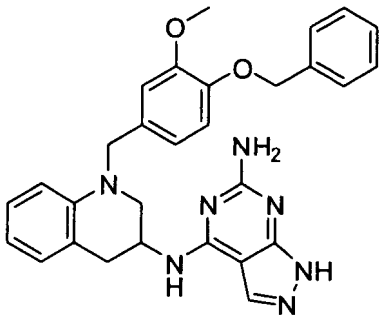
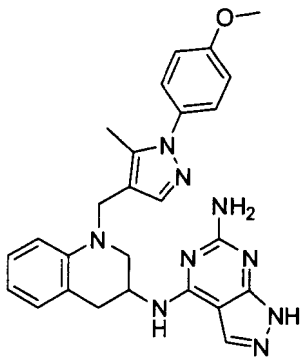
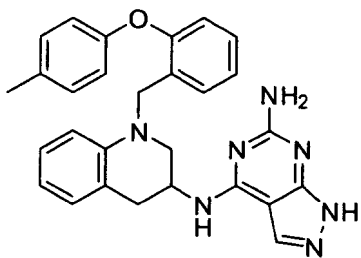
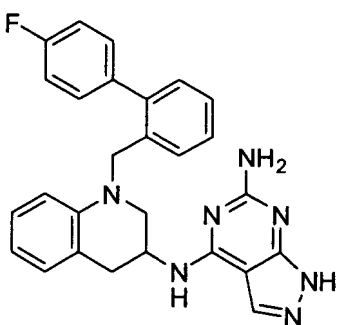
131		N4-[1-(4-第三丁基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
132		N4-[1-(2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
133		N4-[1-(喹噁啉-6-基甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
134		N4-[1-(2,4-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
135		N4-[1-(2-氟-5-甲基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

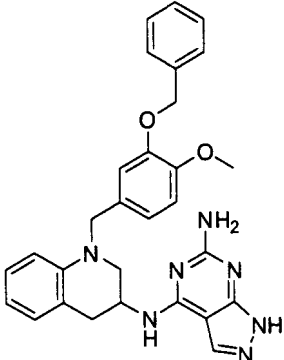
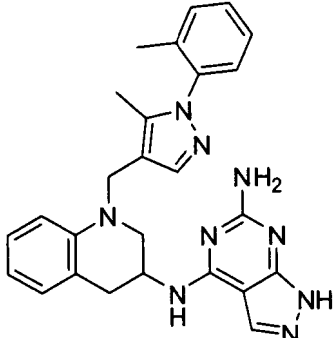
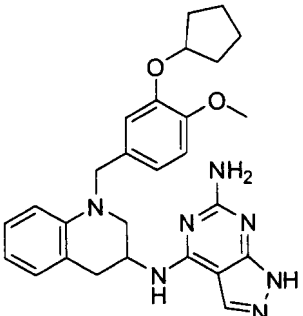
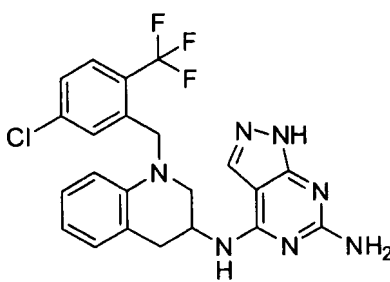
136		N4-{1-[4-(2-噻吩基)苄基]-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
137		N4-[1-(2-氟-3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
138		5-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}甲基)-2-氟苄腈
139		N4-{1-[4-(甲基磺酰基)苄基]-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
140		N4-[1-(2-氨基-6-氟苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

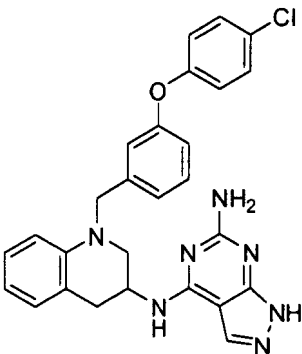
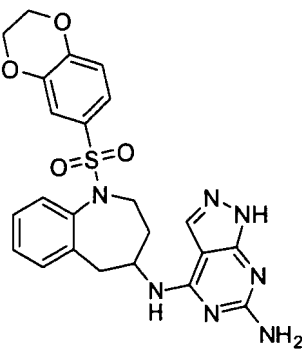
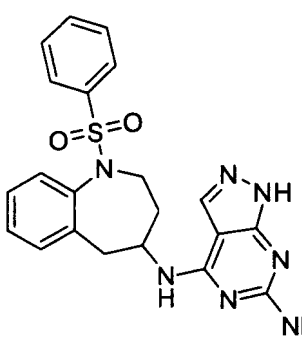
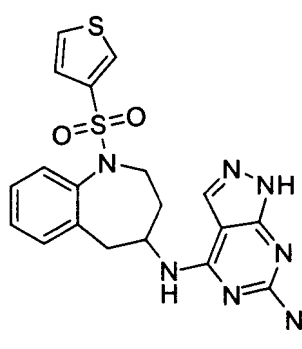
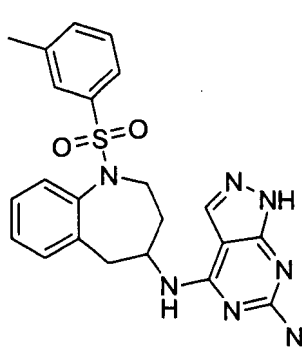
141		N4-[1-(4-氟-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
142		N4-[1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
143		N4-[1-(4-吡啶-2-基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
144		N4-[1-(5-溴-2-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
145		3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}甲基)苄腈

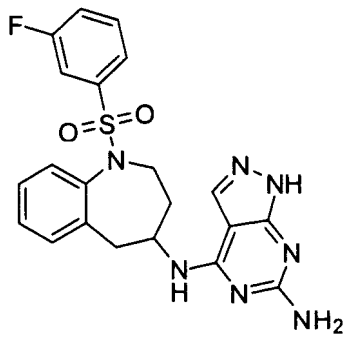
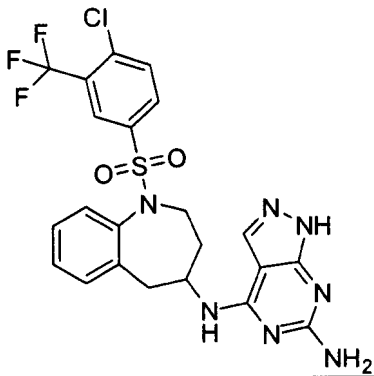
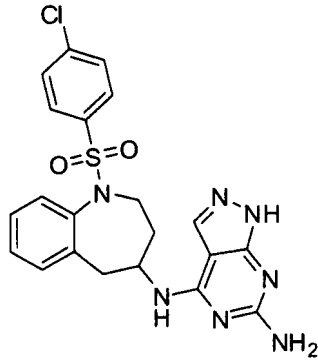
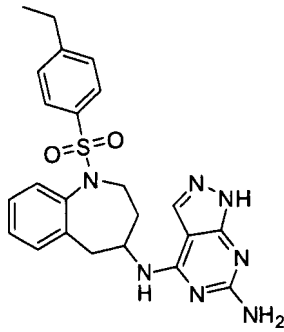
146		N4-[1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
147		N4-{1-[(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-6-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
148		N4-[1-(2,5-二甲基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
149		N4-[1-(2-苯氧基苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
150		N4-[1-(2,6-二氟苄基)-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

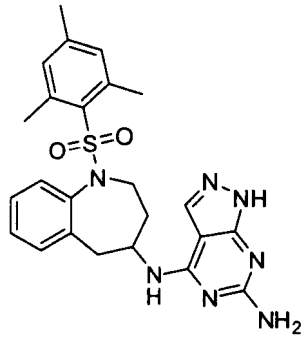
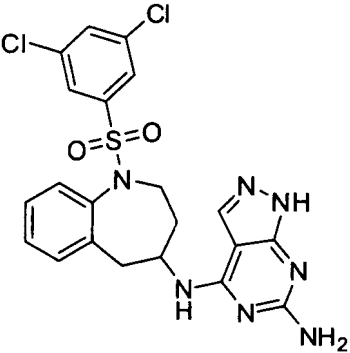
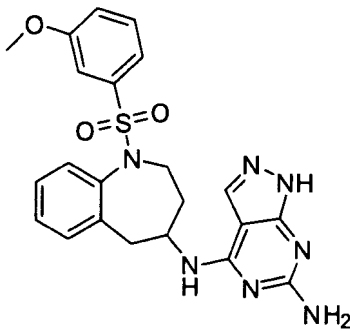
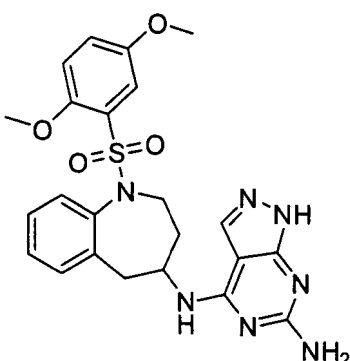
151		N4-{1-[(1,3-di 苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
152		N4-(1-{2-[(2,6-二氯苄基)氧基]苄基}-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
153		N4-{1-[2-(4-甲氧基苯氧基)苄基]-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
154		N4-{1-[3-(3,5-二氯苯氧基)苄基]-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
155		N4-{1-[4-(苄基氧基)苄基]-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

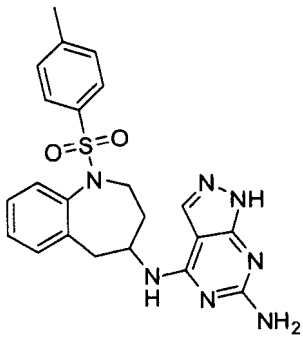
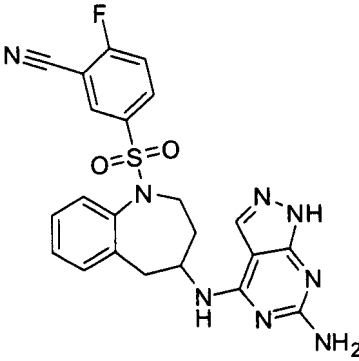
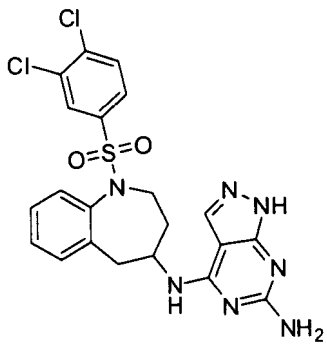
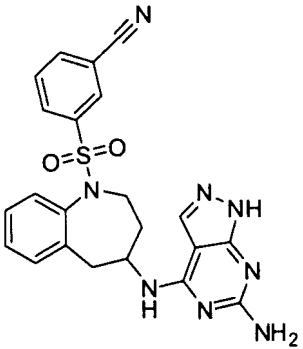
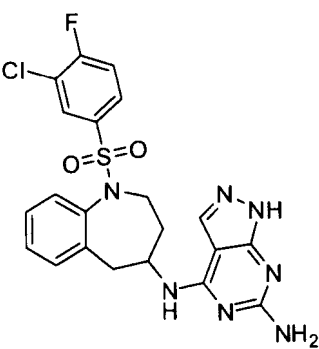
156		N4-{1-[4-(苄基氧基)-3-甲氧基苄基]-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
157		N4-(1-{[1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]甲基}-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
158		N4-{1-[2-(4-甲基苯氧基)苄基]-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
159		N4-{1-[(4'-氟聯苯-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

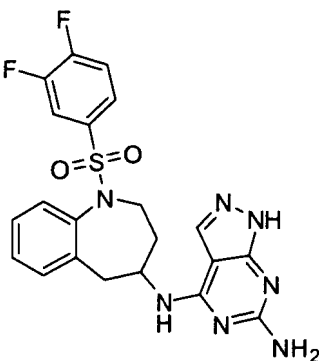
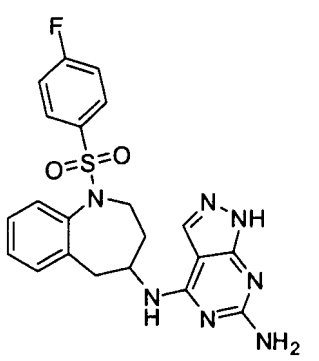
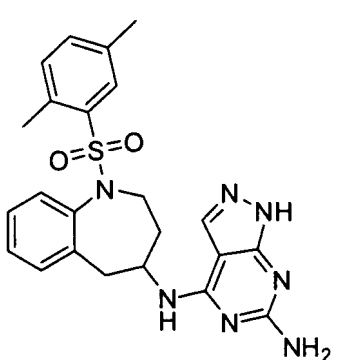
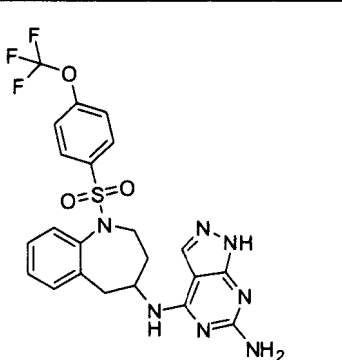
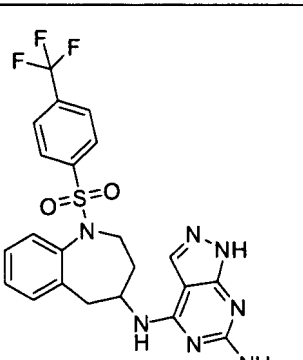
160		N4-{1-[3-(苄基氧基)-4-甲氧基苄基]-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
161		N4-(1-{[5-甲基-1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
162		N4-{1-[3-(環戊基氧基)-4-甲氧基苄基]-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
163		N4-{1-[5-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

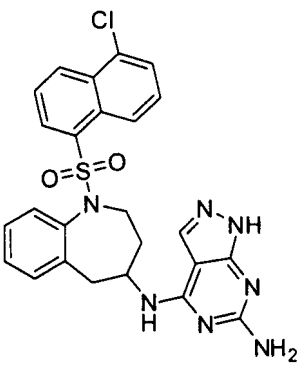
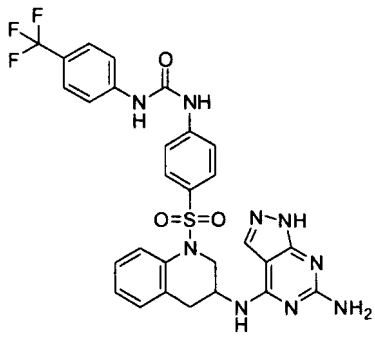
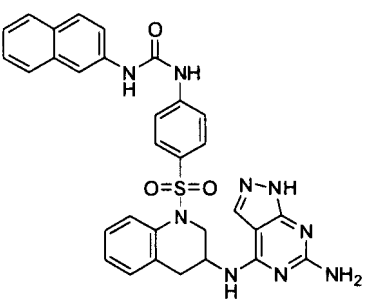
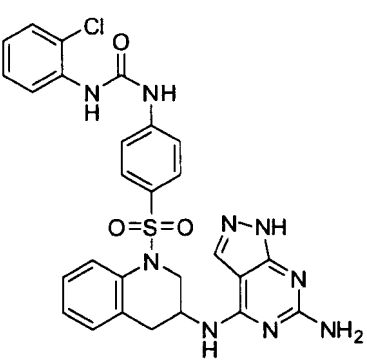
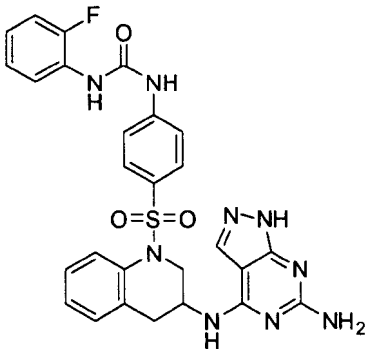
164		N4-{1-[3-(4-氯苯氧基)苄基]-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
165		N4-[1-(2,3-二氫-1,4-苯並二氧雜環己烯-6-基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮吡-4-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
166		N4-[1-(苯基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮吡-4-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
167		N4-[1-(3-噻吩基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮吡-4-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
168		N4-{1-[(3-甲基苯基)磺醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮吡-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

169		N4-{1-[(3-氟苯基)磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
170		N4-{1-[[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
171		N4-{1-[(4-氯苯基)磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
172		N4-{1-[(4-乙基苯基)磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

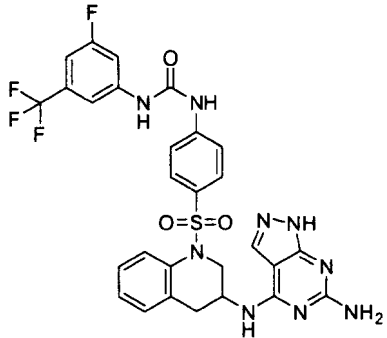
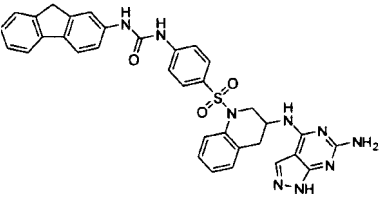
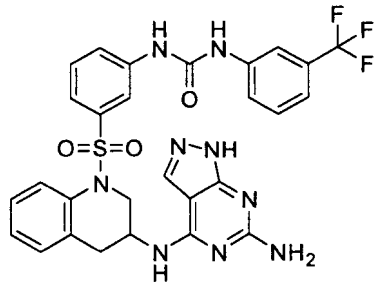
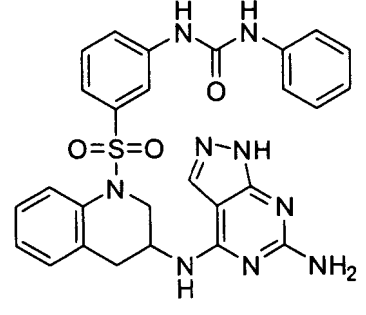
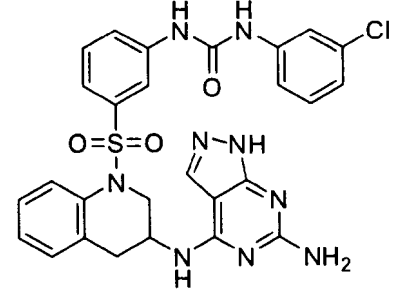
173		N4-[1-(2,4,6-三甲苯基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基]-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
174		N4-{1-[(3,5-二氯苯基)磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
175		N4-{1-[(3-甲氧基苯基)磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
176		N4-{1-[(2,5-二甲氧基苯基)磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

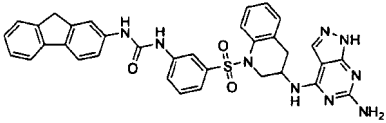
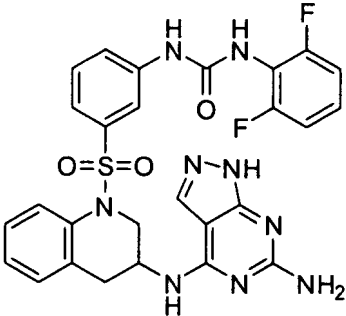
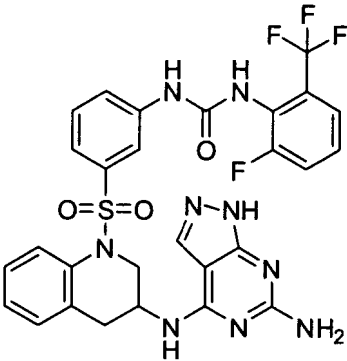
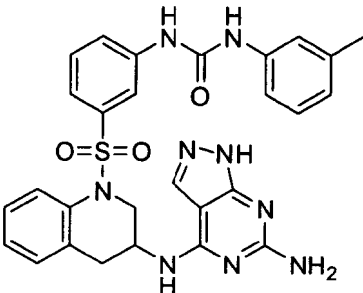
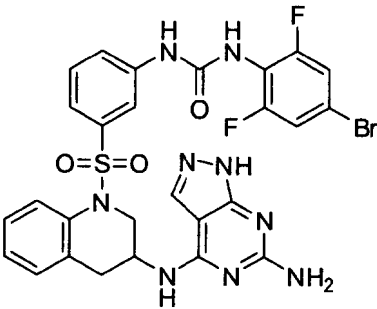
177		N4-{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
178		5-({4-[(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮呋-1-基}磺醯基)-2-氟苄腈
179		N4-{1-[(3,4-二氯苯基)磺醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
180		3-({4-[(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮呋-1-基}磺醯基)苄腈
181		N4-{1-[(3-氯-4-氟苯基)磺醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

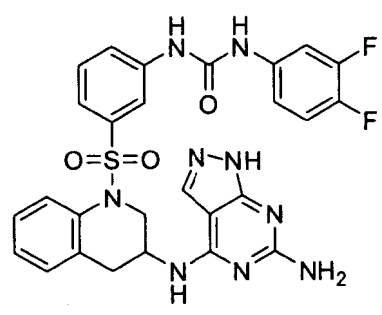
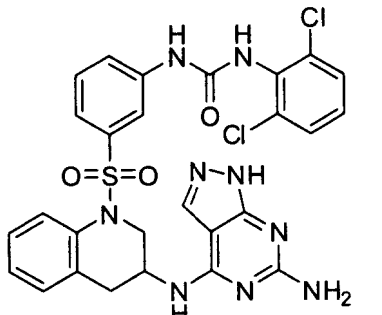
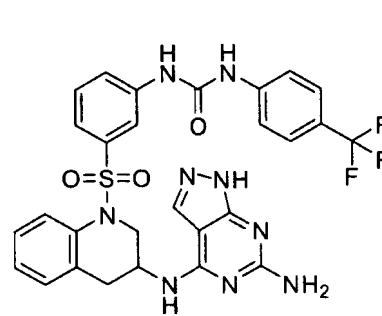
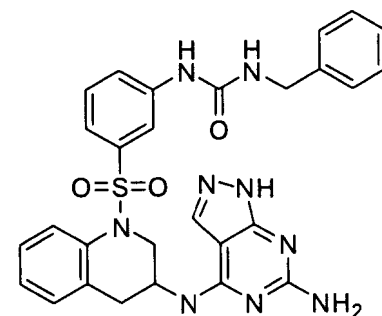
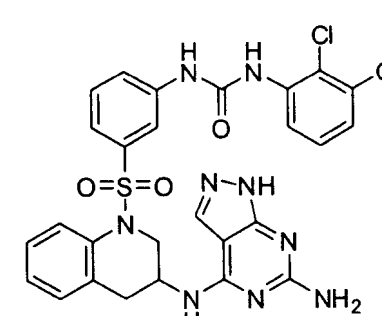
182		N4-{1-[(3,4-二氟苯基)磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
183		N4-{1-[(4-氟苯基)磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
184		N4-{1-[(2,5-二甲基苯基)磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
185		N4-(1-{[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基}-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
186		N4-(1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呋-4-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺

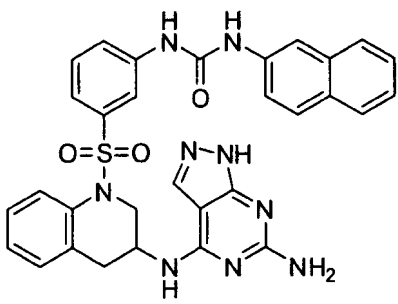
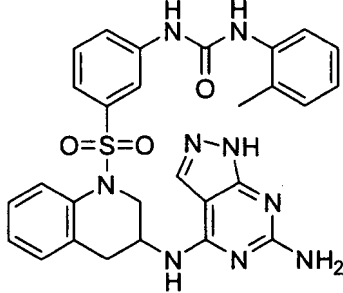
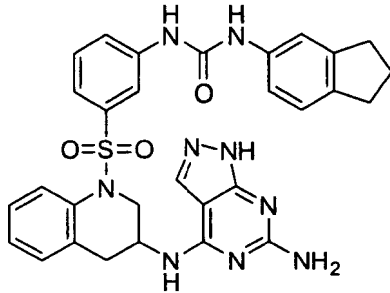
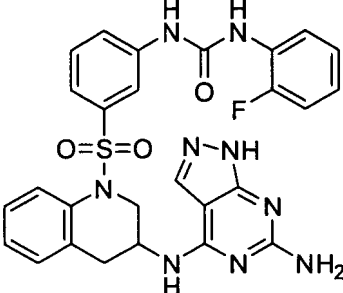
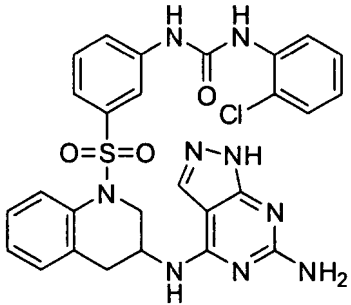
187		N4-{1-[(5-氯-1-萘基)磺酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯並氮呿-4-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
188		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]脲
189		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2-萘基)脲
190		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2-氯苯基)脲
191		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲

192		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(1,2,3,4-四氢萘-1-基)脲
193		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)脲
194		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(3,4-二氟苯基)脲
195		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲
196		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲

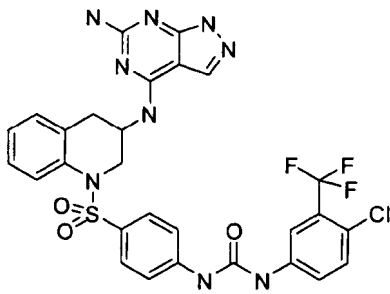
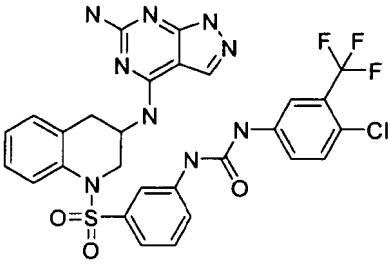
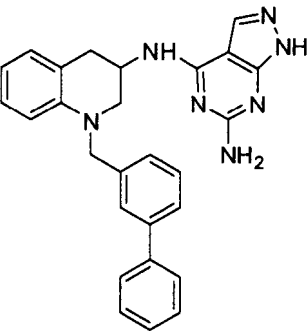
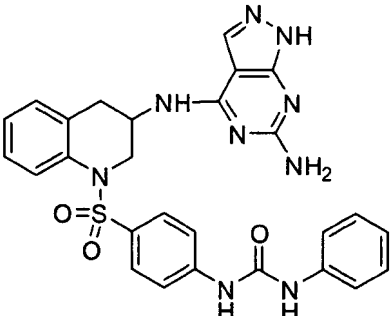
197		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基}磺醯基)苯基]-3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲
198		1-[4-({3-[(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基}磺醯基)苯基]-3-(9H-芴-2-基)脲
199		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基}磺醯基)苯基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]脲
200		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基}磺醯基)苯基]-3-苯基脲
201		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基}磺醯基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲

202		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(9H-茚-2-基)脲
203		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2,6-二氟苯基)脲
204		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]脲
205		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲
206		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)脲

207		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}磺醯基)苯基]-3-(3,4-二氟苯基)脲
208		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}磺醯基)苯基]-3-(2,6-二氯苯基)脲
209		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}磺醯基)苯基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]脲
210		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}磺醯基)苯基]-3-苄基脲
211		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基}磺醯基)苯基]-3-(2,3-二氯苯基)脲

212		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2-萘基)脲
213		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2-甲基苯基)脲
214		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)脲
215		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲
216		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2-氯苯基)脲

217		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲
218		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(2-氯-5-甲基苯基)脲
219		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲
220		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]脲
221		1-[3-({3-[(6-氨基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基}磺酰基)苯基]-3-(3-氯-2-氟苯基)脲

222		1-(4-(3-(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基磺醯基)苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲
223		1-(3-(3-(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基磺醯基)苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲
224		N4-(1-(聯苯-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺
225		1-(4-(3-(6-氨基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基磺醯基)苯基)-3-苯基脲

本發明所使用之“烷基”，“C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基”或“C₁-C₆烷基”用以包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直鏈（線性）飽和脂族烴基及C₃、C₄、C₅或C₆分支鏈飽和脂族烴基。例如，C₁-C₆烷基用以包括C₁、

C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及 C_6 烷基；且 C_1 - C_4 烷基用以包括 C_1 、 C_2 、 C_3 及 C_4 烷基。烷基之實例包括（具有一至六個碳原子之部分）諸如（但不限於）甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基或正己基。本發明所使用之術語“烷基鏈結基”係意指在烷基鏈之每一端各具有連接點之烷基，因此，末端碳原子上至少一個氫原子被連接點所置換。例如，甲基烷基鏈結基係為 $-\text{CH}_2-$ ，乙基烷基鏈結基係為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，1,1,-二甲基丙基鏈結基係為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等。

特定具體實施態樣中，直鏈或分支鏈烷基具有六或更少個碳原子（例如直鏈之 C_1 - C_6 ，分支鏈 C_3 - C_6 ），及另一具體實施態樣中，直鏈或分支鏈烷基具有四或更少的碳原子。

“雜烷基”係為以氧、氮、硫或磷原子置換一或多個烴骨架碳原子之如前文定義之烷基。

本發明所使用之術語“環烷基”、“ C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 或 C_8 環烷基”或“ C_3 - C_8 環烷基”係用以包括在環結構中具有三、四、五、六、七或八個碳原子之烴環。於一具體實施態樣中，環烷基在環結構中具有五或六個碳原子。

術語“經取代烷基”意指以取代基置換位於烴骨架之一或多個碳上的一或多個氫原子的烷基部分。該等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、

羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根基、次磷酸根基、胺基（包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基）、醯基胺基（包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基）、甲脒基、亞胺基、肟基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。環烷基可進一步經取代，例如經前述取代基所取代。“烷基芳基”或“芳烷基”部分係為經芳基取代之烷基（例如苯基甲基（苄基））。

除非另外指定碳數，否則“低碳烷基”係包括在其骨架結構中具有一、二、三、四、五或六個碳原子，或在另一具體實施態樣中具有一、二、三或四個碳原子之如前文定義的烷基。“低碳烯基”及“低碳炔基”具有例如二、三、四、五或六個，或二、三或四個碳原子之鏈長。

“烯基”係包括長度及可能之取代類似前述烷基，但含有至少一個雙鍵之不飽和脂族基團。例如，術語“烯基”係包括直鏈烯基（例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基）、分支鏈烯基、環烯基（例如脂環族）（例如環丙烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基）、經烷基或烯基取代之環烯基及經環烷基或環烯基取代之烯基。特定具體實

施態樣中，直鏈或分支鏈烯基於其骨架中具有六或更少個碳原子（例如直鏈為 C_2-C_6 ，分支鏈為 C_3-C_6 ）。相同地，環烯基之環結構中可具有五、六、七或八個碳原子，且於一具體實施態樣中，環烯基之環結構中具有五或六個碳。術語“ C_2-C_6 ”係包括含有二、三、四、五或六個碳原子之烯基。術語“ C_3-C_6 ”係包括含有三、四、五或六個碳原子之烯基。

“雜烯基”係為以氧、氮、硫或磷原子置換一或多個烴骨架碳之如前文定義之烯基。

術語“經取代烯基”意指以取代基置換位於一或多個烴骨架碳原子上的一或多個氫原子之烯基部分。該等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰基、氧基、芳基羰基、氧基、烷氧基羰基、氧基、芳氧基羰基、氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根基、次磷酸根基、胺基（包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基）、醯基胺基（包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基）、甲脒基、亞胺基、肟基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

“炔基”係包括長度及可能之取代類似前述烷基，但含有至少一個參鍵之不飽和脂族基團。例如，“炔基”係

包括直鏈炔基（例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基）、分支鏈炔基及經環烷基或環烯基取代之炔基。特定具體實施態樣中，直鏈或分支鏈炔基之骨架中具有六個或更少個碳原子（例如直鏈為 C_2-C_6 for 直鏈，而分支鏈為 C_3-C_6 ）。術語“ C_2-C_6 ”係包括含有二、三、四、五或六個碳原子之炔基。術語“ C_3-C_6 ”係包括含有三、四、五或六個碳原子之炔基。

“雜炔基”係為以氧、氮、硫或磷原子置換一或多個烴骨架碳之如前文定義之炔基。

術語“經取代炔基”意指以取代基置換位於一或多個烴骨架碳原子上的一或多個氫原子之炔基部分。該等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸根基、次膦酸根基、胺基（包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基）、醯基胺基（包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基）、甲脒基、亞胺基、肟基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

“芳基”係包括具有芳族性之基團，包括“共軛”，

或具有至少一個芳族環之多環系統。實例包括苯基、苄基等。

“雜芳基”係為環結構中具有一、二、三或四個雜原子之如前文定義的芳基，亦可稱為“芳基雜環”或“雜芳族物”。本發明所使用之術語“雜芳基”用以包括安定之 5 員、6 員、或 7 員單環性或 7 員、8 員、9 員、10 員、11 員、或 12 員雙環性芳族雜環性環，其係由碳原子及一或多個雜原子所組成，例如 1 個或 1 至 2 個或 1、2 或 3 個或 1、2、3 或 4 個或 1、2、3、4 或 5 個或 1、2、3、4、5 或 6 個獨立選自氮、氧及硫之雜原子。氮原子可經取代或未經取代（即，N 或 NR，其中 R 係為 H 或其他如所定義之取代基）。氮及硫雜原子可視情況經氧化（即， $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ，其中 $p = 1$ 或 2 ）。應注意芳族雜環中 S 及 O 原子之總數不大於 1。

雜芳基之實例係包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、異噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡啶、嗒啶、嘧啶及諸如此類者。

此外，術語“芳基”及“雜芳基”係包括多環性芳基及雜芳基，例如三環性、雙環性，例如萘、苯並噁唑、苯並二噁唑、苯並噻唑、苯並咪唑、苯並噻吩、甲二氧基苯基、喹啉、異喹啉、茶啖、吲哚、苯並呋喃、嘌呤、苯並呋喃、脫氮嘌呤、吲哚啉。

若為多環性芳族環，則僅有其中一環必需為芳族性（例如 2,3-二氫吲哚、2,3-二氫苯並二氧雜環己烯），唯可

以所有環皆為芳族性（例如喹啉）。第二環亦可為稠合或橋聯。

芳基或雜芳基芳族環可在一或多個環位置經如前述之取代基所取代，例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯基、膦酸根基、次膦酸根基、胺基（包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基）、醯基胺基（包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基）、甲脒基、亞胺基、巰基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。芳基亦可與非芳族性脂環族或雜環性環稠合或橋聯，以形成多環性系統（例如四氫萘、甲二氧基苯基）。

本發明所使用之“碳環”或“碳環性環”用以包括具有有所指定碳數之任一安定單環性、雙環性或三環性環，其中任一環皆可為飽和、不飽和或芳族性。例如， C_3-C_{14} 碳環用以包括具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 個碳原子之單環性、雙環性或參環性環。碳環之實例係包括但不限於環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛

烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、茚基、苯基、萘基、二氫茚基、金剛烷基及四氫萘基。橋聯環亦包括於碳環之定義中，包括例如[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷及[2.2.2]雙環辛烷。當一或多個碳原子鏈接兩個不相鄰碳原子時，則產生橋聯環。於一具體實施態樣中，橋環係一或兩個碳原子。應注意橋鍵始終將單環性環轉化成參環性環。當環經橋聯時，針對該環所列舉之取代基亦可存在於橋鍵上。亦包括稠合環（例如萘基、四氫萘基）及螺環。

本發明所使用之“雜環”係包括任何含有至少一個雜原子（例如 N、O 或 S）之環結構（飽和或部分不飽和）。雜環之實例係包括但不限於嗎啉、吡咯啉、四氫噻吩、哌啉、哌啶及四氫呋喃。

雜環性基團之實例係包括但不限於吡啶基、氮雜環辛四烯基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並硫呋喃基、苯並噻吩、苯並噁唑基、苯並噁唑啉基、苯並噻唑基、苯並三唑基、苯並四唑基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、苯並咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、吡啶基、吡啶烯基、吡啶基、十氫吡啶基、2H,6H-1,5,2-二噻吩基、二氫呋喃[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、二氮唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、1H-吡啶基、吡啶烯基（indolanyl）、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、吡啶基、異苯並呋喃基、異吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、異噻吩基、異噻吩基、異噻吩基、甲二氧基苯基、嗎

啉基、蔡啉基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑 5 (4H) - 酮、噁唑啉基、噁唑基、羥基吡啶基、嘧啶基、菲啉基、鄰二氮菲基、菲吡基、吩噻吡基、吩噻基、吩噻吡基、酞吡基、哌吡基、哌啉基、哌啉酮基、4-哌啉酮基、胡椒基、喋啉基、嘧啶基、嘧啶基、吡吡基、吡啉並噁唑、吡啉並咪唑、吡啉並噻唑、吡啉基、吡啉基、嘧啶基、吡咯啉基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、奎寧基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二吡基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒾基、噻唑基、噻吩基、噻吩並噻唑基、噻吩並噁唑基、噻吩並咪唑基、噻吩、三吡基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及吡基。

術語“經取代”在使用於本發明時係意指任何一或多個位於指定原子上之氫原子被選自所示基團的基團所置換，其限制條件為不超過所指原子之正常價數，且該取代產生安定之化合物。當取代基為酮基（即， $=O$ ）時，置換位於該原子上之 2 個氫原子。酮基取代基未存在於芳族部分上。本發明所使用之環雙鍵係為在兩相鄰環原子之間形成的雙鍵（例如 $C=C$ ， $C=N$ 或 $N=N$ ）。“安定化合物”及“安定結構”係意以表示化合物足以耐受自反應混合物

單離至有效之純度，並調配成有效療劑。

當對取代基之鍵結顯示與連接環中兩原子之鍵結交叉時，該取代基可鍵結至環中任一原子。當所列取代基未指明該取代基用以與所示通式化合物之其餘部分鍵結的原子時，該取代基可經由該通式中任一原子鍵結。僅容許在組合時產生安定之化合物的取代基及／或變數組合。

當任一變數（例如 R_1 ）在化合物之任一組份或通式中出現一次以上時，其每一次出現時之定義係與其他每次出現時之定義無關。因此，例如，若顯示基團經 0 至 2 個 R_1 部分所取代，則該基團可視情況經最多達兩個 R_1 部分所取代，且 R_1 每次出現各獨立選自 R_1 之定義。僅容許在組合時產生安定之化合物的取代基及／或變數組合。

術語“羥基（Hydroxy）”或“羥基”係包括具有 -OH 或 -O⁻ 之基團。

本發明所使用之“鹵基”或“鹵素”係意指氟、氯、溴及碘。術語“全鹵化”通常係意指所有氫原子皆被鹵原子置換的部分。

術語“羰基”或“羧基（carboxy）”係包括含有以雙鍵連接至氧原子之碳的化合物及部分。含有羰基之部分的實例係包括但不限於醛、酮、羧酸、醯胺、酯、酐等。

“醯基”係包括含有醯基（-C(O)-）或羰基之部分。

“經取代之醯基”係包括其中一或多個氫原子被以下基團所置換之醯基：例如烷基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基

、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根基、次磷酸根基、胺基（包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基）、鹽基胺基（包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲鹽基及脲基）、甲脒基、亞胺基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯、烷基亞磺鹽基、磺酸根基、胺磺鹽基、磺鹽胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

“芳鹽基”係包括以芳基或雜芳族部分鍵結於羰基的部分。芳鹽基之實例包括苯基羧基、萘基羧基等。

“烷氧基烷基”、“烷基胺基烷基”及“硫代烷氧基烷基”係包括其中氧、氮或硫原子置換一或多個烴骨架碳原子的前文所述烷基。

術語“烷氧基”或“烷氧基（alkoxyl）”係包括共價鏈接至氧原子之經取代及未經取代烷基、烯基及炔基。烷氧基或烷氧基（alkoxyl）之實例係包括但不限於甲氧基、乙氧基、異丙基氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基。經取代烷氧基之實例包括鹵化烷氧基。烷氧基可經諸如以下基團所取代：烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、磷酸根基、次磷酸根基、胺基（包括烷基胺基

、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)
 、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲
 醯基及脲基)、甲脞基、亞胺基、巯基、烷硫基、芳硫基
 、硫代羧酸酯基、硫酸酯、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺
 磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜
 環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。經鹵素取代烷氧基
 之實例係包括但不限於氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧
 基、氯甲氧基、二氯甲氧基及三氯甲氧基。

術語“醚”或“烷氧基”係包括含有鍵結至兩個碳原
 子或雜原子之氧的化合物或部分。例如，術語係包括“烷
 氧基烷基”，其係意指共價鍵結至氧原子(此氧原子係共
 價鍵結於烷基)的烷基、烯基，或炔基。

術語“酯”係包括含有鍵結於氧原子(此氧原子係鍵
 結於羰基之碳)之碳或雜原子的化合物或部分。術語“酯
 ”係包括烷氧基羧基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙
 氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。

術語“硫代烷基”係包括含有與硫原子連接之烷基的
 化合物或部分。硫代烷基可經以下基團所取代，諸如烷基
 、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧
 基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、羧基
 及烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺
 基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、胺基
 (包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及
 烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰

基胺基、胺基甲醯基及脲基)、甲脒基、亞胺基、巯基、
 烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯、烷基亞磺醯基
 、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰
 基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

術語“硫代羧基”或“硫代羧基”係包括含有以雙鍵
 連接至硫原子之碳的化合物及部分。

術語“硫醚”係包括含有鍵結至兩個碳原子或雜原子
 之硫原子的部分。硫醚之實例係包括但不限於烷硫基烷基
 、烷硫基烯基及烷硫基炔基。術語“烷硫基烷基”包括以
 烷基、烯基或炔基鍵結至硫原子（其係鍵結至烷基）的部
 分。相同地，術語“烷硫基烯基”係意指其中烷基、烯基
 或炔基係鍵結至與烯基共價鍵結之硫原子的部分；且“烷
 硫基炔基”係意指其中烷基、烯基或炔基係鍵結至與炔基
 共價鍵結之硫原子的部分。

本發明所使用之“胺”或“胺基”係包括其中氮原子
 係共價鍵結至至少一個碳或雜原子的部分。“烷基胺基”
 係包括其中氮係鍵結至至少一個烷基的化合物基團。烷基
 胺基之實例包括苄基胺基、甲基胺基、乙基胺基、苯乙基
 胺基、等。“二烷基胺基”係包括其中氮原子係鍵結至至
 少兩個額外烷基的基團。二烷基胺基之實例係包括但不限
 於二甲基胺基及二乙基胺基。“芳基胺基”及“二芳基胺
 基”包括其中氮係個別鍵結至至少一個或兩個芳基的基團
 。“烷基芳基胺基”、“烷基胺基芳基”或“芳基胺基烷
 基”係意指鍵結至至少一個烷基及至少一個芳基之胺基。

“烷胺基烷基”係意指鍵結至氮原子（此氮原子亦鍵結至烷基）的烷基、烯基或炔基。“醯基胺基”係包括其中氮係鍵結至醯基之基團。醯基胺基之實例係包括但不限於烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺基甲醯基及脲基。

術語“醯胺”或“胺基羧基”係包括含有鍵結至羰基或硫代羧酸之碳的氮原子之化合物或部分。術語係包括“烷胺基羧基”含有鍵結至胺基（此胺基係鍵結至羰基或硫代羰基之碳）的烷基、烯基或炔基之基團。亦包括“芳基胺基羧基”包括鍵結至胺基（此胺基係鍵結至羰基或硫代羰基之碳）的芳基或雜芳基部分。術語“烷基胺基羧基”、“烯基胺基羧基”、“炔基胺基羧基”及“芳基胺基羧基”包括其中烷基、烯基、炔基及芳基部分係個別鍵結至氮原子（此氮原子又鍵結至羰基之碳）的部分。醯胺可係經以下取代基所取代，諸如：直鏈烷基、分支鏈烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環。位於醯胺基上之取代基可進一步經取代。

本發明含氮化合物可藉氧化劑（例如 3-氯過氧苯甲酸（m-CPBA）及／或過氧化氫）處理而轉化成 N-氧化物，產生其他本發明化合物。因此，所有所出示及所申請之含氮化合物被視為（當價數及結構許可時）同時包括所示化合物及其 N-氧化物衍生物（其可稱為 $N \rightarrow O$ 或 N^+-O^- ）兩者。此外，在其他情況下，本發明化合物中之氮可轉化成 N-羟基或 N-烷氧基化合物。例如，N-羟基化合物可藉氧化劑諸如 m-CPBA 將母體胺氧化而製備。所有所出示及所

申請之含氮化合物亦被視為（當價數及結構許可時）同時涵蓋所示化合物及其 N-羥基（其可稱為 N-羥基（即，N-OH）及 N-烷氧基（即，N-OR，其中 R 係為經取代或未經取代之 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基、C₁-C₆ 炔基、3 至 14 員碳環或 3-14 員雜環）衍生物。

本發明中，化合物之結構式在某些情況下簡化地表示特定異構物，但本發明係包括所有異構物，諸如幾何異構物、基於不對稱碳原子之光學異構物、立體異構物、互變異構物及諸如此類者。此外，該式所示之化合物可能存有結晶多晶型性。應注意任一結晶型式、結晶型式混合物或其無水或水合物皆係包括於本發明範圍內。此外，本發明化合物於體內降解所產生之所謂代謝物係包括於本發明範圍內。

“異構現象”意指化合物具有相同分子式但其原子之鍵結順序或其原子在空間中之排列相異。原子在空間中排列不同之異構物係稱為“立體異構物”。彼此不為鏡像之立體異構物係稱為“非鏡像異構物”，而彼此係為非可重疊鏡像者係稱為“鏡像異構物”或有時稱為光學異構物。含有等量之具有相反對掌性的個別鏡像異構形式的混合物係稱為“消旋混合物”。

鍵結至四個非相同取代基的碳原子係稱為“對掌性中心”。

“對掌性異構物”意指具有至少一個對掌性中心之化合物。具有一個以上對掌性中心之化合物可於個別非鏡像

異構物形式或以非鏡像異構物混合物（稱為“非鏡像異構混合物”）之形式存在。當存有一個對掌性中心時，立體異構物可藉由對掌性中心之絕對構型（R 或 S）來描述特徵。絕對構型係意指連接至該對掌性中心之取代基在空間中的排列。連接至所考慮之對掌性中心的取代基係根據 *Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog*. (Cahn 等人, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385 ; errata 511 ; Cahn 等人, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413 ; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612 ; Cahn 等人, *Experientia* 1956, 12, 81 ; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116) 算出排列順序。

“幾何異構物”意指因其存在導致妨礙繞著雙鍵旋轉的非鏡像異構物。此等構型之名稱以字首順式及反式或以 Z 及 E（表示根據 Cahn-Ingold-Prelog 規則，基團係位於分子中雙鍵之同側或相反側）區分其名稱。

此外，本發明所討論之結構及其他化合物係包括其所有其異位異構物。“異位異構物”係為其中兩異構物之原子在空間中的排列相異之類立體異構物。因為大型基團繞著中心鍵結旋轉受阻，導致受限之旋轉，而存有異位異構物。該等異位異構物一般以混合物形式存在，然而最近因層析技術之進步，已可於選擇情況下分離兩種異位異構物的混合物。

“互變異構物”係為以平衡方式存在且可立即自一種異構形式轉化成另一種的兩種或更多種結構異構物中之一

。此轉化導致氫原子形式上之遷移，伴隨相鄰共軛雙鍵之切換。互變異構物在溶液中以互變異構組合之混合物的形式存在。於固體形式下，通常有一種互變異構物佔優勢。於可能有互變異構化之溶液中，互變異構物會達到化學平衡。互變異構物之實際比例係取決於數項因素，包括溫度、溶劑及 pH。互變異構物可藉由互變異構化相轉化之概念係稱為互變異構現象。

在可能之各種類型互變異構現象中，一般觀察到兩種。在酮-烯醇互變異構現象中，同時發生電子及氫原子之移位。環-鏈互變異構現象係由於糖鏈分子中醛基（-CHO）與同一分子中之一個羥基（-OH）反應，導致如葡萄糖所展示之環狀（環形）形式而產生。

常見之互變異構物對有：酮-烯醇、醯胺-脒、內醯胺-內醯亞胺、醯胺-亞胺酸於雜環性環（例如於核鹼基諸如鳥嘌呤、胸嘧啶及胞嘧啶中）中之互變異構現象、胺-烯胺及烯胺-烯胺。

應瞭解本發明化合物可以不同互變異構物加以描述。亦應瞭解當化合物具有互變異構形式，所有互變異構形式皆應包括於本發明範圍中，且化合物命名不排除任一互變異構物形式。

術語“結晶多晶型物”、“多晶型物”或“結晶形式”意指其中化合物（或其鹽或溶劑合物）可於不同結晶堆積排列下結晶之結晶結構，所有結構皆具有相同元素組成。不同結晶形式通常具有不同 X-射線繞射圖案、紅外線

光譜、熔點、密度、硬度、結晶形狀、光學及電性質、安定性及溶解度。再結晶溶劑、結晶速率、儲存溫度及其他因素可使一種結晶形式佔優勢。化合物之結晶多晶型物可藉由在不同條件下結晶而製備。

此外，本發明化合物，例如，化合物之鹽類，可存在為水合或非水合（無水）形式或為與其他溶劑分子的溶劑合物。水合物之非限制實例係包括單水合物、二水合物等。溶劑合物之非限制實例係包括乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物等。

“溶劑合物”意指含有化學計量或非化學計量之量的溶劑之溶劑加成形式。某些化合物具有在結晶固態下捕集固定莫耳比之溶劑分子而形成溶劑合物的傾向。若溶劑為水，則所形成之溶劑合物係為水合物；且若溶劑為醇，則所形成之溶劑合物係為醇合物。水合物係藉由組合一或多個水分子與一個該物質之分子（其中水保持其分子狀態 H_2O ）而形成。

本發明所使用之術語“類似物”係意指結構上如同另一化合物，但組成稍微不同的化學化合物（如以不同元素之原子置換一原子，或存有特定官能基，或以另一官能基置換一官能基）。因此，類似物係為功等及外觀上與參考化合物相同或等同，但結構或來源上不同的化合物。

如本文所定義，術語“衍生物”係意指具有共同核心結構，但經本文所述之各種基團取代的化合物。例如，所有式 I 所示化合物皆為 5,6-二氫-6-苯基苯並[f]異喹啉-2-

胺衍生物，具有作為共同核心之式 I。

術語“生物電子等排體”係意指原子或原子基團與另一大體上相似之原子或原子基團彼此交換所形成之化合物。生物電子等排體置換之目的係產生具有類似於母體化合物之生物性質的新穎化合物。生物電子等排體置換可基於生理化學或拓撲學。羧酸生物電子等排體之實例係包括但不限於、醯基磺醯亞胺、四唑、磺酸酯及膦酸酯。參見例如 Patani and LaVoie, *CHem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996。

本發明用以包括本發明化合物所出現之所有原子的同位素。同位素包括具有相同原子序但質量數不同之原子。氫同位素之一般實例非限制地包括氘及氚，且碳同位素包括 C13 及 C14。

已瞭解在說明書所示之化學結構或化學式中，假設氫原子鍵結於原子（例如 C、N、O 及 S）以完成其價數。

2. 1H-吡啶並-[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物之合成

本發明提供合成式 I、II 或 III 化合物之方法。本發明亦提供根據以下方法如實施例所示般地合成本發明化合物的詳細方法。

在整體描述中，組成物係描述為具有、包括或包含特定組份，此係希望組成物亦基本上由所列組份構成或完全由其構成。相同地，其中方法及製程係描述為具有、包括或包含特定製程步驟，該方法亦係基本上由所列之處理步驟組成或係由其組成。此外，應瞭解步驟順序或進行特定

作用之順序並不重要，只要本發明保持可操作。而且，可同時進行二或更多個步驟或作用。

本發明合成方法可容受各式各樣廣泛之官能基，因此可使用各種經取代之起始物質。該等方法通常在整個過程結束時或接近結束時提供所需之最終化合物，唯在某些情況下可能期望進一步將該化合物轉化成醫藥上可接受之鹽、酯或前藥。

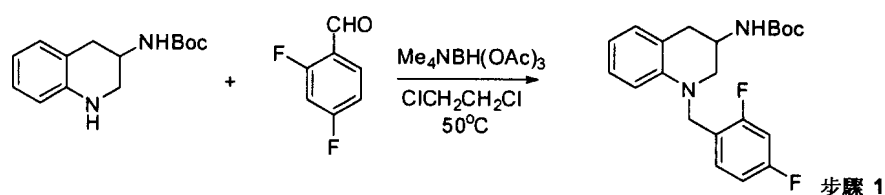
本發明化合物可依各種方式採用標準合成方法或熟習此技術者可明瞭之方法及製程，根據本發明教示，使用市售起始物質、文獻已知之化合物或自可輕易製備之中間物製備。用於製備有機分子及官能基轉變及操作的標準合成方法及製程可得自相關科學文獻或在技術領域中之標準教科書。雖然不限於任一種或數種來源，但仍可使用經典教科書，諸如 Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001；及 Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999（以引用方式併入本文）及熟習此技術者所認可之參考書籍。以下之合成方法描述係設計以說明而非限制製備本發明化合物之一般方法。

本發明化合物可簡便地藉由熟習此技術者所熟知之各種方法製備。本發明式 I、II 或 III 化合物可根據以下方法自市售起始物質或可使用文獻方法製備之起始物質製得

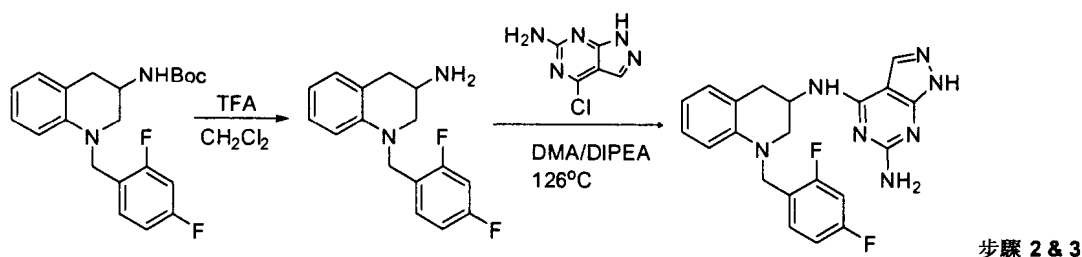
。此等方法顯示本發明代表性化合物的製備。

一般方法 1

本發明化合物可簡便地藉下文化合物 1 N⁴- (1- (2,4-二氟苄基) -1,2,3,4-四氫喹啉-3-基) -1H-吡啶並 [3,4-d] 嘧啶-4,6-二胺之合成所說明之一般方法 1 製備。



步驟 1. 1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (248 mg, 1.0 mmol) 及 2,4-二氟苯甲醛 (300 mg, 2.11 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中之溶液中添加四乙醯氧基硼氫化四甲基銨 (0.6 g, 2.0 mmol) 。混合物於 50 °C 攪拌 20 小時。藉由添加飽和 Rochelle 氏鹽 (10 mL) 使混合物驟冷，且以二氯甲烷萃取 (3×10 mL) 。結合之有機層以水洗滌 (2×10 mL) ，以無水硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。殘留物於矽膠上藉層析純化 (5-40 % EtOAc/己烷) 產生 1- (2,4-二氟苄基) -1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (365 mg) 。



步驟 2. 1- (2,4-二氟苄基) -1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺

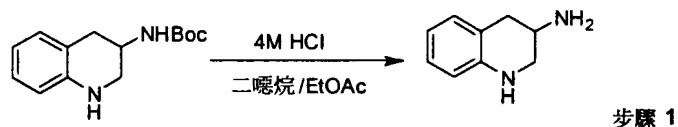
基甲酸第三丁酯 (365 mg) 於三氟乙酸及二氯甲烷 (1:4, v/v) 中於室溫攪拌 3 小時。移除所有揮發物之後，將甲苯 (5 mL) 添加至殘留物且再次蒸發。殘留物隨後以真空乾燥隔夜產生 1-(2,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-胺之 TFA 鹽。

步驟 3. 1-(2,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-胺、4-氯-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-6-胺 (200 mg, 1.2 mmol) 及二異丙基乙基胺 (1 mL) 於二甲基乙醯胺 (6 mL) 中在 126°C 攪拌 20 小時。冷卻至室溫後，添加水 (15 mL) 且混合物以乙酸乙酯萃取 (3×15 mL)。結合之有機物以硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物於矽膠上藉層析純化 (100% 乙酸乙酯) 以提供 N⁴-(1-(2,4-二氟苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺之淡黃色固體 (160 mg)。M.p.=110-114°C。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.43 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.58-6.54 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.66 (br, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H)。LCMS m/e 408 (M+1)。

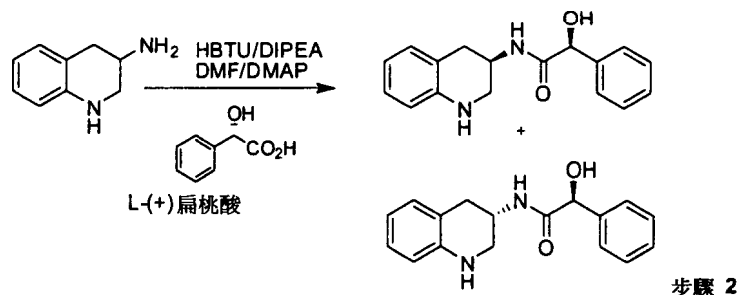
一般方法 2

本發明化合物亦可簡便地藉由以下合成化合物 8 (S) -N⁴-(1-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡

唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺所說明之一般方法 2 製得。

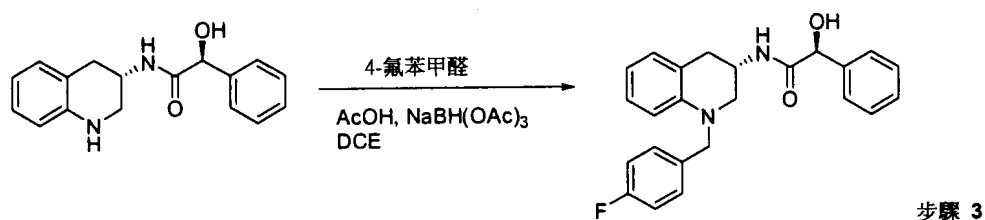


步驟 1. 於 1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (1.0 g) 在乙酸乙酯 (20 mL) 中之攪拌的室溫溶液中添加 4 M HCl 的二噁烷溶液 (10 mL)。6 小時後，將混合物蒸發至乾，以得到 1,2,3,4-四氫喹啉-3-胺雙 HCl 鹽之米色固體 (925 mg)。



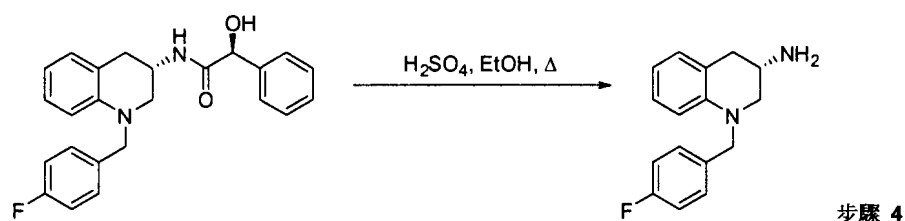
步驟 2. 1,2,3,4-四氫喹啉-3-胺雙 HCl 鹽 (925 mg)、二異丙基乙基胺 (4 mL)、L-(+) 扁桃酸 (636 mg) 及 4-二甲基胺基吡啶 (510 mg) 於二甲基甲醯胺 (40 mL) 中之溶液中添加 HBTU (1.6 g)。混合物於室溫攪拌 48 小時，之後倒入乙酸乙酯 (150 mL)，以水洗滌 (2×400 mL)，以硫酸鎂乾燥且蒸發至乾。粗製產物係藉快速層析使用梯度 (於己烷中 50-70% 乙酸乙酯) 來加以純化產生 (S)-2-羥基-2-苯基-N-((R)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基) 乙醯胺 (310 mg) 及 (S)-2-羥基-2-苯基-N-((S)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基) 乙醯胺 (360 mg) 之白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) 400MHz δ 7.79 (d, J=8Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 5H), 6.91-6.85 (m, 2H),

6.51-6.45 (m, 2H), 6.25 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H), 5.76 (brs, 1H), 4.90 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H)。LCMS m/e 283 ($M+H$)。



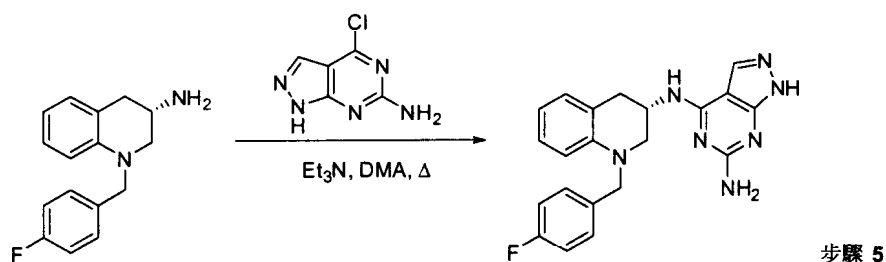
步驟 3. (S)-2-羥基-2-苯基-N-((S)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)乙醯胺 (355 mg, 1.26 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 中之溶液中添加 4-氟苯甲醛 (160 μL , 1.51 mmol), 接著冰乙酸 (86 μL) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (533 mg, 2.51 mmol)。反應於室溫攪拌 16 小時。反應以 DCM 稀釋 (20 mL) 且藉添加水而驟冷 (20 mL)。分離有機層且水層再次以 DCM (20 mL) 萃取。結合之有機萃取物以水 (2 $\times$ 50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌, 以無水硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。粗製產物係藉快速層析使用梯度來加以純化 (20-40% 於己烷中之 EtOAc)。製得所需產物 (S)-N-((S)-1-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-2-羥基-2-苯基乙醯胺之褐色固體 (351 mg, 72% 產率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz δ 7.67 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 5H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.58-6.52 (m, 2H), 6.07 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 4.91 (d

， $J=4.7\text{ Hz}$ ， 1 H) ， 4.45 (d ， $J=16.8\text{ Hz}$ ， AB 系統之 1 H)
 ， 4.41 (d ， $J=16.4\text{ Hz}$ ， AB 系統之 1 H) ， $4.24\text{--}4.15$ (m ，
 1 H) ， 3.34 (ddd ， $J=11.3$ ， 3.5 ， 1.2 Hz ， 1 H) ， 3.22 (dd
 ， $J=11.0$ ， 7.0 Hz ， 1 H) ， 2.95 (dd ， $J=15.7$ ， 4.7 Hz ， 1 H
) ， 2.80 (dd ， $J=16.0$ ， 7.8 Hz ， 1 H) 。 LCMS m/e 391 ($\text{M}+\text{H}$) 。



步驟 4. (S)-N-((S)-1-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-2-羥基-2-苯基乙醯胺 (350 mg， 0.90 mmol) 於無水乙醇 (20 mL) 中之溶液中添加濃硫酸 (2 mL)。反應混合物於 85°C 攪拌 24 小時。混合物以 EtOAc (100 mL)、6 M NaOH 水溶液 (20 mL) 及水 (50 mL) 稀釋。分離兩相且水相以 EtOAc 萃取 (100 mL)。結合之有機相以水 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌，以無水硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。粗製產物係藉快速層析使用梯度來加以純化 (0-10% 於 EtOAc 中之 MeOH)。得到所需產物 (S)-1-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-胺之黃色油 (169 mg， 73% 產率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz δ 7.32-7.25 (m， 2H)， 7.18-7.10 (m， 2H)， 6.91-6.85 (m， 2H)， 6.50-6.42 (m， 2H)， 4.49 (d， $J=16.8\text{ Hz}$ ， AB 系統之 1 H)， 4.42 (d， $J=16.8\text{ Hz}$ ， AB 系統之 1 H)， 3.36-3.28 (m， 2H)， 3.18-3.10 (m， 1H)， 3.01 (dd，

$J=11.0$, 8.6 Hz , 1 H) , 2.84 (dd , $J=15.7$, 2.7 Hz , 1 H) , 1.70 (br.s , 2 H) 。 LCMS m/e 258 ($\text{M}+\text{H}$) 。

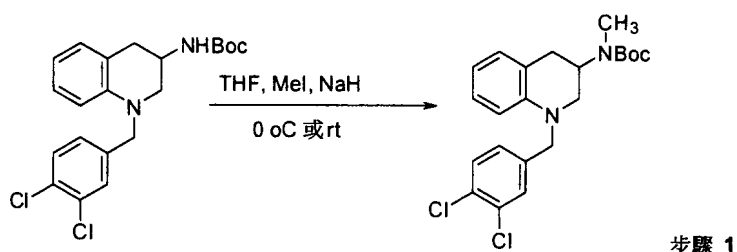


步驟 5. (S)-1-(4-氟苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-胺 (169 mg, 0.659 mmol) 於 DMA (4 mL) 中之溶液中添加 4-氯-1H-吡唑並 [3,4-d] 嘧啶-6-胺 (112 mg, 0.659 mmol) 及三乙胺 (92 μL , 0.659 mmol)。反應混合物於 140°C 迴盪 5 小時。殘留混合物以水稀釋 (25 mL) 且以 EtOAc 萃取 (3 $\times$ 25 mL)。結合之萃取物以鹽水洗滌 (25 mL)，以無水硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。粗製產物係藉快速層析使用梯度來加以純化 (0-5% MeOH 之 EtOAc 溶液)。得到黃色固體之標題化合物 (133 mg, 52% 產率)。M.p.= $78-80^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz δ 12.42 (s, 1H) , 7.83 (s, 1H) , 7.60 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H) , 7.34-7.30 (m, 2H) , 7.15-7.10 (m, 2H) , 7.00-6.92 (m, 2H) , 6.61-6.51 (m, 2H) , 6.00 (br.s, 2H) , 4.65 (br.s, 1H) , 4.61 (d, $J=16.8\text{ Hz}$, AB 系統之 1H) , 4.43 (d, $J=16.8\text{ Hz}$, AB 系統之 1H) , 3.52 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H) , 3.35-3.27 (m, 1H) , 3.05 (dd, $J=15.3$, 3.5 Hz , 1H) , 2.85 (dd, $J=15.3$, 10.6 Hz , 1H) 。 LCMS m/e 390 ($\text{M}+\text{H}$) 。計算 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{F}$ 0.52 水。0.55

DMA: C 62.38, H 5.86, N 23.67; 實驗值 C 62.37, H 5.93, N 23.67。

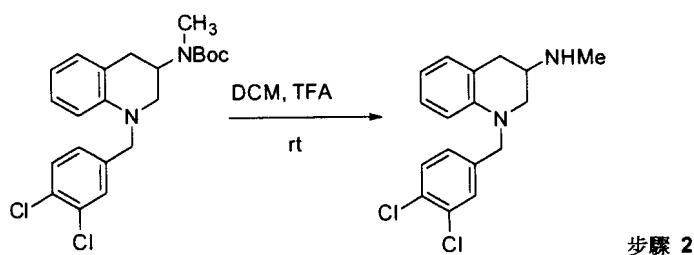
一般方法 3

本發明化合物亦可適宜地藉由下文合成化合物 10 N⁴-(1-(3,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-N⁴-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘓啶-4,6-二胺所說明之一般方法 3 製備。

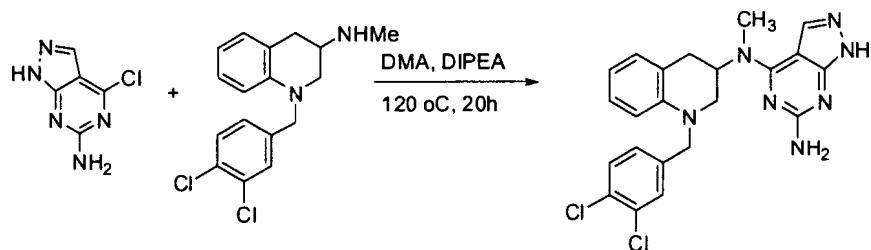


步驟 1. 將氫化鈉 (0.1 g, 4.16 mmol) 添加至 1-(3,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (0.85 g, 2.09 mmol) 及碘甲烷 (95%, 2.97, 10 eq) 於無水四氫呋喃 (10 mL) 中之 0°C 溶液中。混合物於室溫攪拌 1 小時。混合物藉緩緩添加數滴水而終止反應。形成之混合物以無水硫酸鈉乾燥並蒸發溶劑。殘留物藉快速層析純化 (以在己烷中之 5% EtOAc 溶離) 產生, 1-(3,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯之白色固體 (789 mg)。¹H NMR (DMSO) 400 MHz δ 7.57 (d, J=4 Hz, 1H), 7.61 (brd, J=6.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.6, 1H), 7.23 (dd, J=2.0 Hz 及 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H),

6.53 (m, 1H), 6.45 (d, 8.4 Hz, 1H), 4.45 (brd, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.29 (br, 1H), 3.40 (t, 10.4 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.36 (m, 9H)。LCMS m/e 422 ($M+H$)。



步驟 2. 1-(3,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (0.760 g, 1.8 mmol) 於二氯甲烷 (6 mL) 中之溶液中添加三氟乙酸 (6 mL)。混合物於室溫攪拌 1 小時。於減壓下移除溶劑且殘留物以己烷濕磨，於真空下乾燥產生 1-(3,4-二氯苄基)-N-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-胺之固體 TFA 鹽 (580 mg)。 ^1H NMR (DMSO) 400 MHz δ 7.57 (m, 2H), 7.28 (dd, $J=2.0$ Hz 及 19.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.63 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J=17.2$ Hz, 2H), 3.68 (br, 1H), 3.58 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.20 (dd, $J=5.2$ Hz 及 16.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, $J=5.6$ Hz 及 16.4 Hz, 1H), 2.63 (t, $J=5.2$ Hz, 3H)。LCMS m/e 321 ($M+H$)。

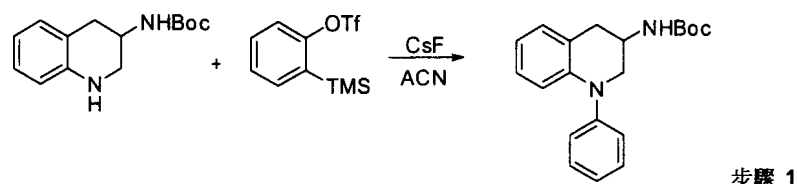


步驟 3

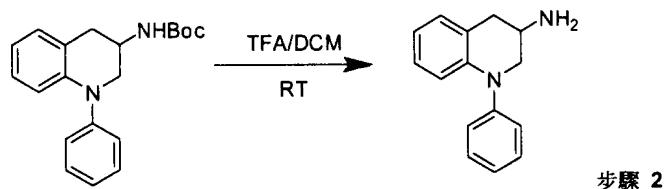
步驟 3. 1- (3,4-二氯苄基) -N-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-胺 TFA 鹽 (200 mg , 0.52 mmol) 及 4-氯-1H-吡唑並 [3,4-d]嘧啶-6-胺 (211 mg , 1.24 mmol) 於二甲基乙醯胺 (5 mL) 中之溶液以二異丙基乙基胺 (0.327 mL , 3.5 eq) 處理。混合物於 120℃ 加熱 22 小時。將混合物冷卻至室溫，以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。分離有機層，以水洗滌並乾燥。殘留物藉快速管柱純化 (以乙酸乙酯:己烷: 1:1 至 100% 乙酸乙酯溶離) 產生 N⁴- (1- (3,4-二氯苄基) -1,2,3,4-四氫喹啉-3-基) -N⁴-甲基-1H-吡唑並 [3,4-d]嘧啶-4,6-二胺之米色固體 (140 mg) 。 ¹H NMR (DMSO) 400 MHz δ 12.52 (s , 1H) , 7.84 (br , 1H) , 7.56 (d , J=8.0Hz , 1H) , 7.52 (d , J=2.0Hz , 1H) , 7.27 (dd , J=2.0Hz 及 8.4Hz , 1H) , 7.13 (brs , 1H) , 6.98 (d , J=6.8Hz , 1H) , 6.94 (t , J=7.2Hz , 1H) , 6.55 (t , J=7.2Hz , 1H) , 6.49 (d , J=8.4Hz , 1H) , 6.0 (brs , 2H) , 5.48 (br , 1H) , 4.51 (dd , J=17.2Hz 及 58.0Hz , 2H) , 3.59 (t , J=10.4Hz , 1H) , 3.30 (m , 1H) , 3.18 (s , 3H) , 2.79 (m , 1H) 。 LCMS m/e 455 (M+H) 。

一般方法 4

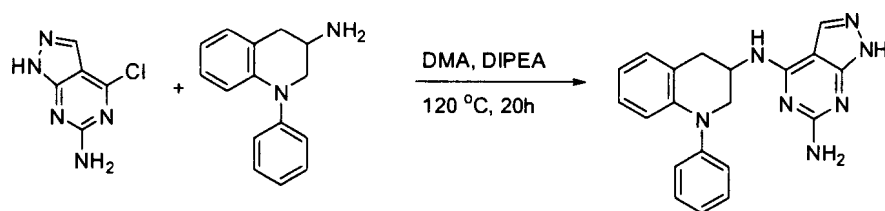
本發明化合物亦可簡便地藉下文化合物 11 N⁴- (1-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基) -1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺之合成所說明之一般方法 4 製備。



步驟 1. 1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (0.3 g, 1.2 mmol) 於乙腈中 (5 mL) 之溶液中添加三氟甲磺酸 2- (三甲基矽烷基) 苯酯 (397 mg, 1.33 mmol, 1.1 eq) 及氟化銫 (365 mg, 2.4 mmol, 2.0 eq)。混合物於室溫攪拌 3 日。隨後添加乙酸乙酯，有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥且蒸發。殘留物藉快速管柱純化 (以於己烷中之 10% 乙酸乙酯溶離) 產生 1-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯之白色固體 (400 mg, 99%)。M.p. = 139-141°C。¹H NMR (DMSO) 400 MHz δ 7.33 (m, 2H), 7.18 (dd, J=1.2 及 7.6 Hz, 2H), 7.09-6.87 (m, 4H), 6.68-6.58 (m, 2H), 3.80 (s, br, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.94 (dd, J=5.2 及 10.8 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。LCMS m/e 325 (M+H)。



步驟 2. 1-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (375 mg, 1.16 mmol) 於二氯甲烷 (4 mL) 中之溶液於環境溫度下以三氟乙酸 (2 mL) 處理 3 小時。於減壓下移除溶劑且添加二乙醚。濾出所形成之固體並乾燥產生 1-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-胺 TFA 鹽之黃色固體 (350 mg)。M.p. = 201-203°C。¹H NMR (DMSO) 400 MHz δ 8.13 (s, br, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.77 (dt, J=1.2 及 7.6 Hz, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.86 (m, br, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.90 (dd, J=5.2 及 12 Hz, 1H)。LCMS m/e 225 (M+H)。



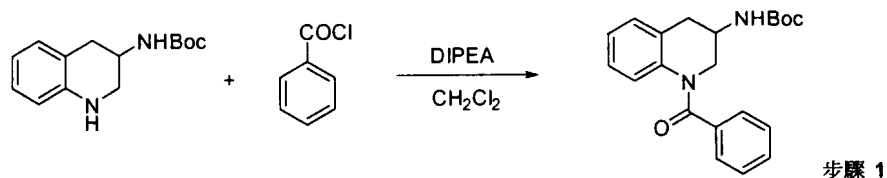
步驟 3

步驟 3. 1-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-胺 TFA 鹽 (325 mg, 0.96 mmol) 及 4-氯-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-6-胺 (325 mg, 1.92 mmol) 於二甲基乙醯胺 (4 mL) 中之溶液以二異丙基乙基胺 (0.5 mL, 3 eq) 處理。混合物於 120 °C 加熱 20 小時。冷卻至室溫後，混合物以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。有機層進一步以鹽水洗滌且以無水硫酸鈉乾燥。殘留物藉快速管柱純化 (以乙酸乙酯:己烷: 40% 至 100% 乙酸乙酯溶離) 產生 N⁴-(1-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺之黃色固體 (240 mg)。M.p. = 88-92°C。¹H NMR (DMSO) 400 MHz δ

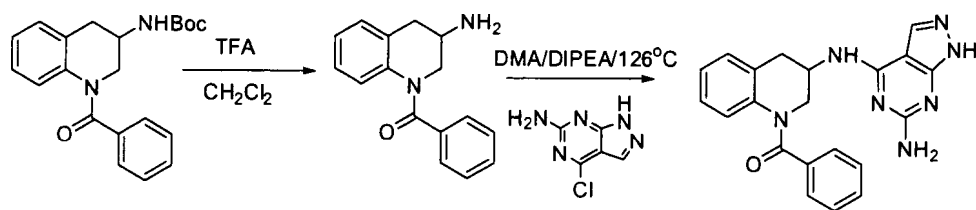
12.39 (s, 1H), 7.80 (s, br, 1H), 7.64 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.69 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.66 (s, br, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.14 (dd, J=5.6 及 10.0 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H)。LCMS m/e 348 (M+H)。

一般方法 5

本發明化合物亦可適宜地藉以下合成化合物 12 (3-(6-胺基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(苯基)甲酮所說明之一般方法 5 製備。



步驟 1. 在 1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (124 mg, 0.5 mmol) 及二異丙基乙基胺 (0.5 mL) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之混合物中添加苯甲醯氯 (77 mg, 0.55 mmol)。混合物於室溫攪拌 3 小時。添加水 (10 mL) 且混合物以二氯甲烷萃取 (3×10 mL)。結合之有機層以硫酸鈉乾燥並濃縮。1-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯於矽膠上藉層析純化 (5-54% 乙酸乙酯/己烷) 以提供所需產物 (152 mg)。

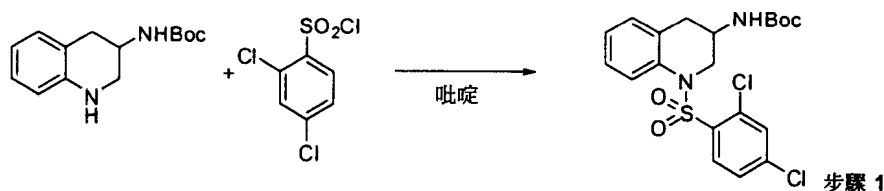


步驟 2 & 3

步驟 2 及 3. (3-(6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)(苯基)甲酮係使用一般方法 1, 以 1-苯甲醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯取代 1-(2,4-二氯苄基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯而製得。M.p.=155-164 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.39 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.04 (td, J=7.6Hz, J'=1.2Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.88 (br, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.27 (dd, J=16.4Hz, J'=6.4Hz, 1H), 2.93 (dd, J=16.4Hz, J'=6.4Hz, 1H)。LCMS m/e 386 (M+1)。

一般方法 6

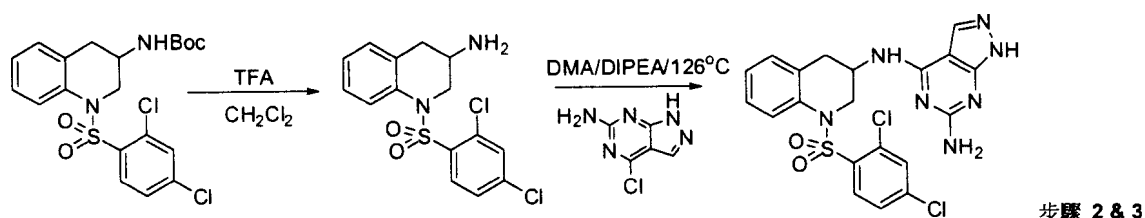
本發明化合物亦可簡便地藉下文化合物 14 N⁴-(1-(2,4-二氯苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺之合成所說明之一般方法 6 製備。



步驟 1

步驟 1. 1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (

210 mg, 0.84 mmol) 及 2,4-二氯苯磺醯氯 (210 mg, 0.85 mmol) 於吡啶 (2 mL) 中在室溫下攪拌隔夜。以水 (12 mL) 將混合物驟冷後, 以乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。結合之有機層以水洗滌 (10 mL) 且以無水硫酸鈉乾燥。過濾及濃縮後, 1-(2,4-二氯苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯於矽膠上藉層析純化 (0-10% 乙酸乙酯/己烷) 且直接使用於後續步驟。

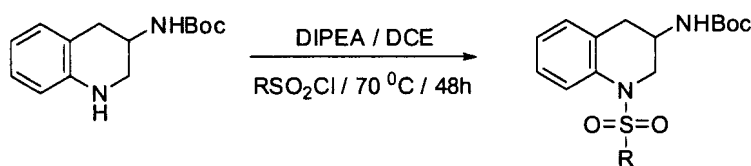


步驟 2 及 3. N^4 -(1-(2,4-二氯苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺係使用一般方法 1 所描述之方法, 將 1-(2,4-二氯苯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯置換為 1-(2,4-二氯苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯而製得。M.p.=153-163 °C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.45 (s, 1H), 8.12 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55-7.69 (m, 1H), 7.65 (dd, J =8.0 Hz, J' =2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J =6.8 Hz, J' =1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (dd, J =12.4 Hz, J' =4.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, J =12.4 Hz, J' =9.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, J =16.8 Hz, J' =5.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, J =16.4 Hz, J' =8.8 Hz, 1H)

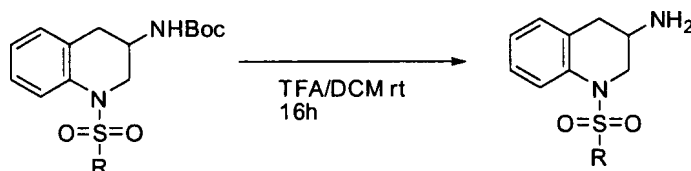
。 LCMS m/e 492 ($M+1$) 。

一般方法 7

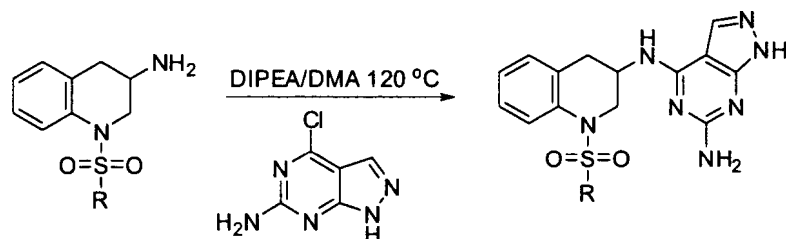
本發明化合物亦可適宜地藉以下說明之一般方法 7 製備。



步驟 1. 1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (37mg, $150 \mu mol$) 及二異丙基乙基胺 (4 eqs, $105 \mu L$) 於 1,2-二氯乙烷 (1ml) 中之溶液中添加適當之磺醯氯 (1.1 eqs, $165 \mu mol$)。混合物於 $70^\circ C$ 加熱 48 小時，之後蒸發至乾。所得殘留物直接使用於後續步驟。



步驟 2. 在步驟 1 之殘留物中添加 20% 三氟乙酸之二氯甲烷溶液 (1.5 ml) 且混合物於室溫迴盪 16 小時。將混合物蒸發至乾，所得殘留物直接使用於後續步驟。

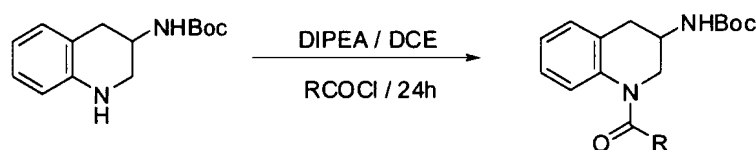


步驟 3. 在步驟 2 之殘留物中添加二甲基乙醯胺 (1 ml)、二異丙基乙基胺 (5 eqs, $130 \mu L$) 及 4-氯-1H-吡

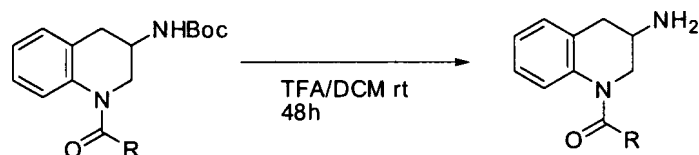
啞並 [3,4-d] 嘧啶 -6-胺 (1 eq, 25 mg)。混合物於 120⁰C 加熱 48 小時，隨後蒸發至乾產生殘留物，此殘留物於製備型 LC/UV/MS 系統上使用質量觸發分級藉逆相層析純化。化合物於 88ml/min 使用 0.1% TFA 作為修飾劑，以 5 至 95 乙腈/水梯度自 HPLC 管柱 (Maccel 120-10-C18 SH 10 μ m 20mmID $\times$ 50mm) 溶離，產生最終化合物。

一般方法 8

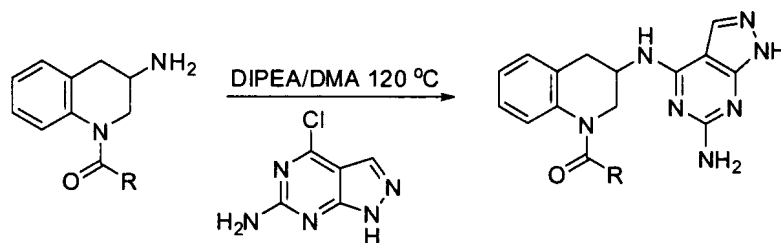
本發明化合物亦可適宜地藉以下說明之一般方法 8 製備。



步驟 1. 1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (37mg, 150 μ mol) 及二異丙基乙基胺 (4 eqs, 105 μ L) 於 1,2-二氯乙烷 (1ml) 中之溶液中添加適當之醯基氯 (1.0 eqs, 150 μ mol)。混合物於室溫迴盪 48 小時，之後蒸發至乾。所得殘留物直接使用於後續步驟。



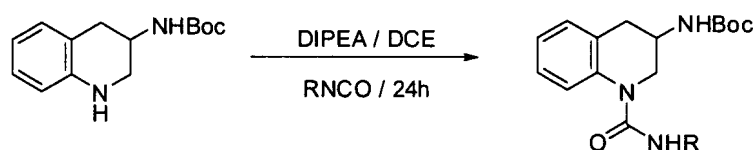
步驟 2. 在步驟 1 之殘留物中添加 20% 三氟乙酸之二氯甲烷溶液 (1.5 ml) 且混合物於室溫迴盪 48 小時。將混合物蒸發至乾，所得殘留物直接使用於後續步驟。



步驟 3. 在步驟 2 之殘留物中添加二甲基乙醯胺 (1 ml)、二異丙基乙基胺 (5 eqs, 130 μ L) 及 4-氯-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-6-胺 (1 eq, 25 mg)。混合物於 120⁰C 加熱 48 小時，隨後蒸發至乾產生殘留物，此殘留物於製備型 LC/UV/MS 系統上使用質量觸發分級藉逆相層析純化。化合物於 88ml/min 使用 0.1% TFA 作為修飾劑，以 5 至 95 乙腈/水梯度自 HPLC 管柱 (Maccel 120-10-C18 SH 10 μ m 20mmID $\times$ 50mm) 溶離，產生最終化合物。

一般方法 9

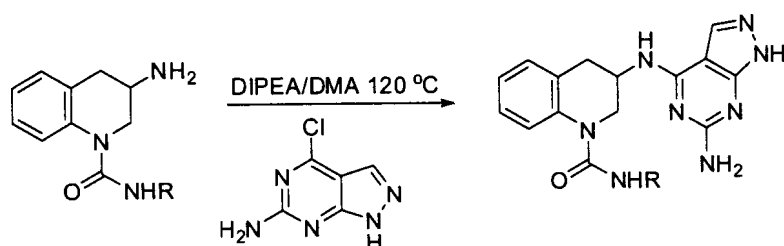
本發明化合物亦可適宜地藉以下說明之一般方法 9 製備。



步驟 1. 1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (37mg, 150 μ mol) 及二異丙基乙基胺 (4 eqs, 105 μ L) 於 1,2-二氯乙烷 (1ml) 中之溶液中添加適當之異氰酸酯 (1.0 eqs, 150 μ mol)。混合物於室溫迴盪 24 小時，之後蒸發至乾。所得殘留物直接使用於後續步驟。



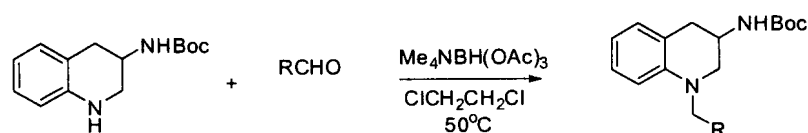
步驟 2. 在步驟 1 之殘留物中添加 20% 三氟乙酸之二氯甲烷溶液 (1.5 ml) 且混合物於室溫迴盪 48 小時。將混合物蒸發至乾，所得殘留物直接使用於後續步驟。



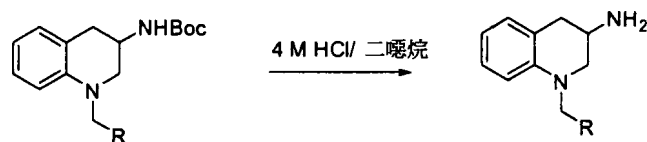
步驟 3. 在步驟 2 之殘留物中添加二甲基乙醯胺 (1 ml)、二異丙基乙基胺 (5 eqs, 130 μ L) 及 4-氯-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-胺 (1 eq, 25 mg)。混合物於 120 °C 加熱 48 小時，隨後蒸發至乾產生殘留物，此殘留物於製備型 LC/UV/MS 系統上使用質量觸發分級藉逆相層析純化。化合物於 88 ml/min 使用 0.1% TFA 作為修飾劑，以 5 至 95 乙腈/水梯度自 HPLC 管柱 (Maccel 120-10-C18 SH 10 μ m 20 mm ID $\times$ 50 mm) 溶離，產生最終化合物。

一般方法 10

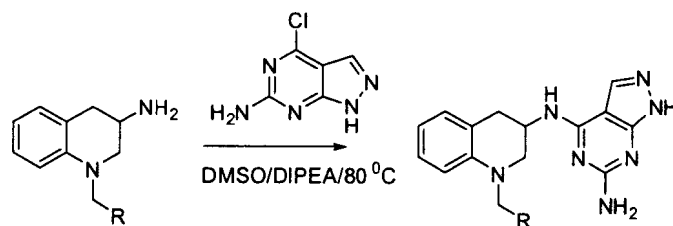
本發明化合物亦可適宜地藉以下說明之一般方法 10 製備。



步驟 1. 1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯於無水二氯乙烷 (400 μ L, 1.0 eq, 100 μ mol) 中之 0.25 M 溶液中添加適當醛於無水二氯乙烷 (440 μ L, 1.1 eq, 110 μ mol) 中之 0.25 M 溶液, 接著四甲基三乙醯氧基硼氫化物於無水二氯乙烷 (900 μ L, 2.25 eq, 225 μ mol) 之 0.25 M 溶液。混合物於 50°C 迴盪 16 至 24 小時, 之後添加 10 % 氨水 (1.0 ml) 添加且分離。水層進一步以二氯乙烷 (2 $\times$ 2 ml) 萃取, 結合之有機部分蒸發至乾。所得殘留物直接使用於後續步驟。



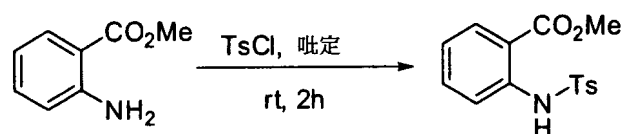
步驟 2. 在步驟 1 之殘留物中添加於 1,4 二噁烷中之 4 M 鹽酸 (1.0 ml) 且混合物於室溫迴盪 20 小時。將混合物蒸發至乾且添加甲苯 (0.5 ml), 之後再次蒸發至乾。所得殘留物直接使用於後續步驟。



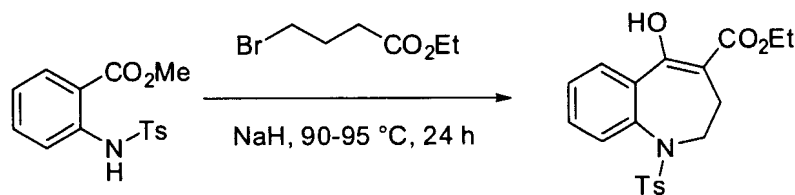
步驟 3. 在步驟 2 之殘留物中添加 4-氯-1H-吡唑並 [3,4-d]嘧啶-6-胺於無水二甲基亞砜 (800 μ l) 中之 0.5 M 溶液及二異丙基乙基胺 (100 μ l)。混合物於 80°C 迴盪 24 小時, 之後蒸發至乾且藉逆相製備型 HPLC 純化。

一般方法 11

本發明化合物亦可適宜藉以下說明合成化合物 166 之 N⁴- (1- (苯基磺醯基) -2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基) -1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺的一般方法 11 製備。



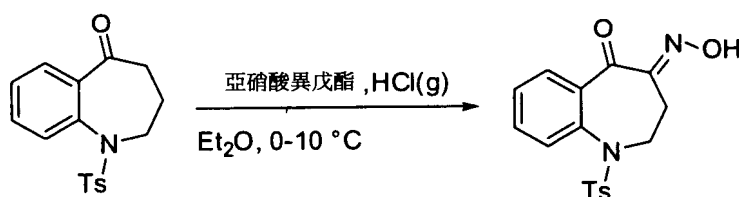
步驟 1. 2-氨基苯甲酸甲酯 (50 g , 0.32 mol) 於吡啶 (250 mL) 中之溶液在 10 至 15℃ 下 , 分批添加甲苯磺醯氯 (95 g , 0.5 mol) 。 將反應混合物溫至室溫且使其攪拌 2 小時。 將反應混合物倒於冰上 , 濾出沉澱物且以稀鹽酸 (200 mL×2) 且接著以水 (200 mL×2) 洗滌。 固體於真空下乾燥 , 產生 2- (4-甲基苯基磺醯胺基) 苯甲酸甲酯 (100 g , 99 %) 。 ¹H NMR: (400 MHz , DMSO-d₆) δ : 10.41 (1H , s) , 7.85 (1H , d , J=7.6 Hz) , 7.69 (2H , d , J=8.0 Hz) , 7.57 (1H , t , J=7.2 Hz) , 7.45 (1H , d , J=8.0 Hz) , 7.36 (2H , d , J=8.0 Hz) , 7.18 (1H , t , J=7.6 Hz) , 3.82 (3H , s) , 2.25 (3H , s) 。



步驟 2. 氫化鈉 (8.4 g , 0.35 mmol) 於無水二甲基甲醯胺 (50 mL) 中之懸浮液於 10 至 15℃ 逐滴添加於無水二甲基甲醯胺 (300 mL) 中之 2- (4-甲基苯基磺醯胺基)

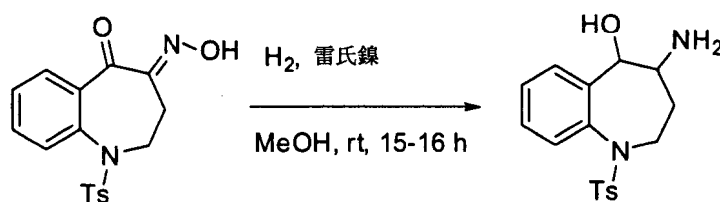
- 163 -

(60 mL) 、水 (30 mL) 及濃硫酸 (15 mL) 。反應混合物溫至室溫且隨之加熱至回流歷經 15 至 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫且倒於冰上。濾出所形成之沉澱物，且以水洗滌 (200 mL×3) 並於減壓下乾燥產生 1-甲苯磺醯基-3,4-二氫-1H-苯並[b]氮呋-5(2H)-酮 (14 g, 56%) 。
 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71-7.69 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$) , 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.54 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.48 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.40 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.28 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 3.87 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$) , 2.42 (3H, s) , 2.42 (2H, m) , 1.98 (2H, m) 。

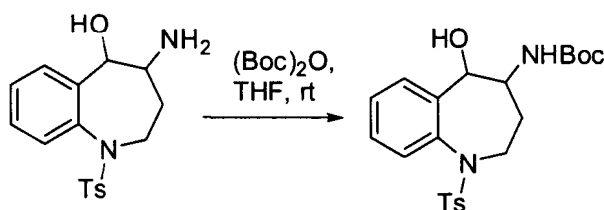


步驟 4. 鹽酸氣體於 0 至 5℃ 冒泡通經 1-甲苯磺醯基-3,4-二氫-1H-苯並[b]氮呋-5(2H)-酮 (30 g, 0.1 mol) 於無水二乙醚 (500 mL) 中之冷卻懸浮液。逐滴添加亞硝酸異戊酯 (26.41 mL, 0.24 mol) ，添加後，連續通入鹽酸氣體 6 至 7 小時。濾出所形成之沉澱物，以二乙醚洗滌，並於減壓下乾燥，產生 4-(羥基亞胺基) -1-甲苯磺醯基-3,4-二氫-1H-苯並[b]氮呋-5(2H)-酮 (21.09 g) 。
 ^1H NMR: 400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.2 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.62 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.55 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$) , 7.39 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.16 (

2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.342 (3H, s), 1.98 (2H, m)。

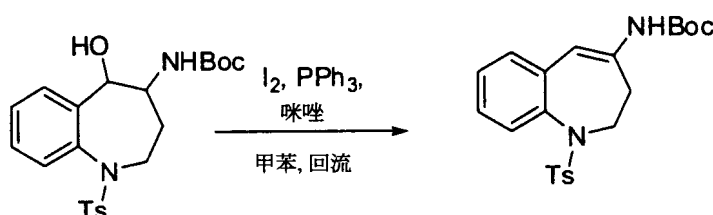


步驟 5. 4-(羥基亞胺基)-1-甲苯磺醯基-3,4-二氫-1H-苯並[b]氮呋-5(2H)-酮(7.0 g)於甲醇(300 mL)中之懸浮液中添加雷氏鎳(11.0 g)。反應混合物於1大氣壓氫氣下攪拌15至16小時。經塞里矽藻土過濾反應混合物，以甲醇洗滌(150 mL×3)且於減壓下蒸發產生4-胺基-1-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-5-醇(7.2 g, 95%)。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.67 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.32 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 5.53 (1H, b), 4.08 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 3.1 (1H, m), 2.4 (3H, s), 1.7 (3H, m)。

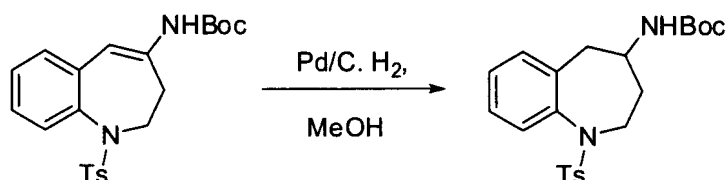


步驟 6. 4-胺基-1-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-5-醇(0.75 g, 2.25 mmol)於無水四氫呋喃(15 mL)中之溶液中添加Boc-酐(0.65 mL, 2.82 mmol)，反應混合物於室溫攪拌5至6小時。反應混合物以乙酸

乙酯稀釋且以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鈉乾燥並於真空下濃縮，產生殘留物，此殘留物藉矽膠管柱層析純化，以於氯仿中 5% 甲醇溶離，產生 5-羥基-1-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基胺基甲酸第三丁酯 (0.6 g, 61.5%)。

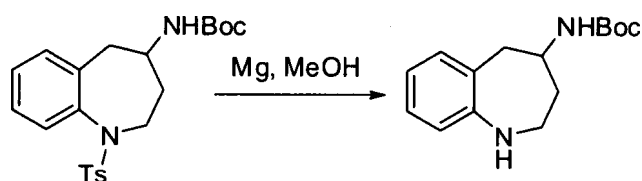


步驟 7. 5-羥基-1-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基胺基甲酸第三丁酯 (200 mg, 0.46 mmol) 及咪唑 (94 mg, 1.38 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中之溶液中添加三苯膦 (242 mg, 262 mmol) 及碘 (237 mg, 0.092 mol)。反應混合物加熱至 110°C 歷經 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫且以二乙醚 (50 mL) 稀釋。濾出所形成之沉澱物，濾液以水洗滌，接著以飽和硫代硫酸鈉溶液、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鈉乾燥且於真空下蒸發，產生 1-甲苯磺醯基-2,3-二氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基胺基甲酸第三丁酯 (20 mg, 10.4%)。



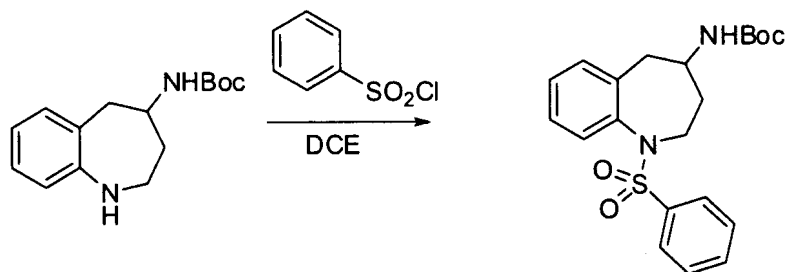
步驟 8. 1-甲苯磺醯基-2,3-二氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基胺基甲酸第三丁酯 (4.5 g, 0.001 mol) 於甲醇 (120 mL) 中之溶液中，添加 10% 碳上鈀 (0.5 g)。反應混合物

於 1 大氣壓氬氣下攪拌 4 日。將反應混合物過濾並濃縮至乾，產生殘留物，此殘留物藉矽膠管柱層析純化，以（於己烷中 0 至 10% 乙酸乙酯）溶離，產生 1-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基胺基甲酸第三丁酯（3.5 g）。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.18-7.08 (m, 4H), 7.06 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.18 (bs, 3H), 1.44 (s, 9H)。

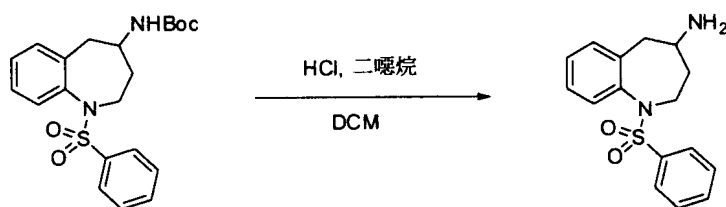


步驟 9. 1-甲苯磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基胺基甲酸第三丁酯（0.6 g, 1.4 mmol）於甲醇（33 mL）中之溶液中添加鎂金屬鏟削屑（0.51 g, 0.021 mol）。反應混合物於室溫攪拌 4 小時，之後蒸發至乾且以二氯甲烷稀釋。所形成之懸浮液經塞里矽藻土過濾，濾液以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鈉乾燥，於真空下濃縮，產生殘留物，此殘留物藉矽膠管柱層析純化，以（於己烷中 0 至 10% 乙酸乙酯）溶離，產生 2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基胺基甲酸第三丁酯（0.3 g）。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.18-7.08 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.78 (bs, 1H), 3.14-2.98 (m, 2H), 3.88-3.78 (

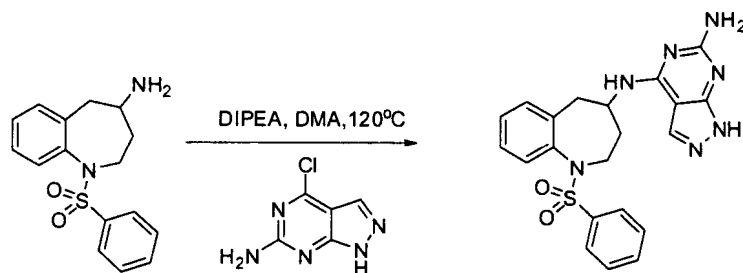
m, 1H), 2.06-2.0 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.6 (bs, 1H), 1.42 (s, 9H)。



步驟 10. 2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基胺基甲酸第三丁酯 (39.3 mg, 0.15 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (4 mL) 中之攪拌室溫溶液中添加苯磺醯氯 (26.4 mg, 0.15 mmol)。16 小時後，將混合物蒸發至乾，產生 1-(苯基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基胺基甲酸第三丁酯。



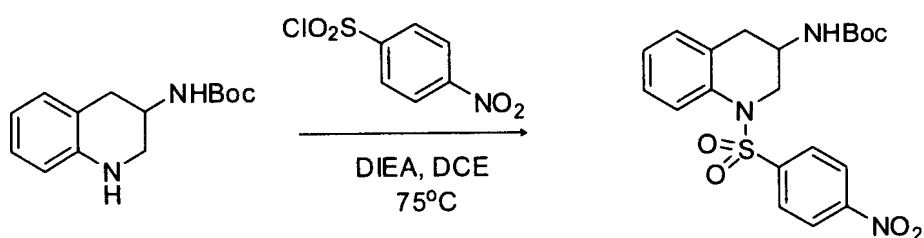
步驟 11. 1-(苯基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基胺基甲酸第三丁酯於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中添加 HCl (於 1,4-二噁烷中 4 M, 2 mL, 8.0 mmol)。混合物於室溫攪拌 20 小時，之後過濾且蒸發至乾，產生 1-(苯基磺醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-胺。



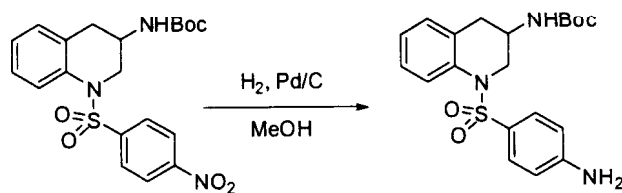
步驟 12. 1-（苯基磺醯基）-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-胺於無水二甲基乙醯胺（1 mL）中之溶液中添加 4-氯-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-胺（135 mg，1.0 mmol）及二異丙基乙基胺（0.4 mL，2.30 mmol）。混合物於 120℃ 攪拌 20 小時。冷卻至室溫後，將混合物倒入水（10 mL）中且以乙酸乙酯萃取（3×10 mL）。結合之有機物以硫酸鈉乾燥並濃縮成殘留物，此殘留物於製備型 LC/UV/MS 系統上使用質量觸發分級藉逆相層析純化。化合物於 88 mL/min 使用 0.1% TFA 作為修飾劑，以 5 至 95 乙腈/水梯度自 HPLC 管柱（Maccel 120-10-C18 SH 10 μm 20 mm ID×50 mm）溶離，產生 N4-（1-（苯基磺醯基）-2,3,4,5-四氫-1H-苯並[b]氮呋-4-基）-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺（13.4 mg）。

一般方法 12

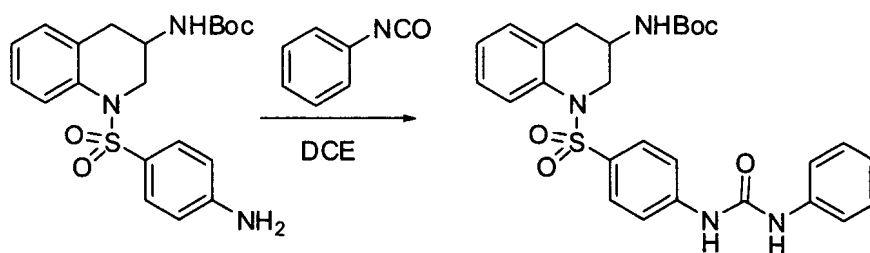
本發明化合物亦可適宜地藉以下合成化合物 225 之 1-（4-（3-（6-胺基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-基胺基）-3,4-二氫喹啉-1（2H）-基磺醯基）苯基）-3-苯基脲所說明的一般方法 12 製備。



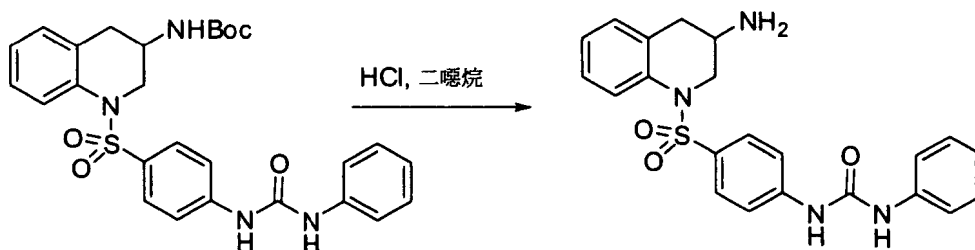
步驟 1. 1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (3.03 g, 12.2 mmol) 及 4-硝基苯-1-磺醯氯 (2.99 g, 13.5 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (60 mL) 中之溶液中添加二異丙基乙基胺 (6.6 mL, 4.90 g, 37.9 mmol)。混合物於 75 °C 攪拌 15 小時。混合物藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (80 mL) 驟冷，且以二氯甲烷萃取 (3×50 mL)。結合之有機層以水洗滌 (2×10 mL)，以無水硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。殘留物於矽膠上藉層析純化 (30% EtOAc/己烷) 產生 1-(4-硝基苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (4.6 g)。



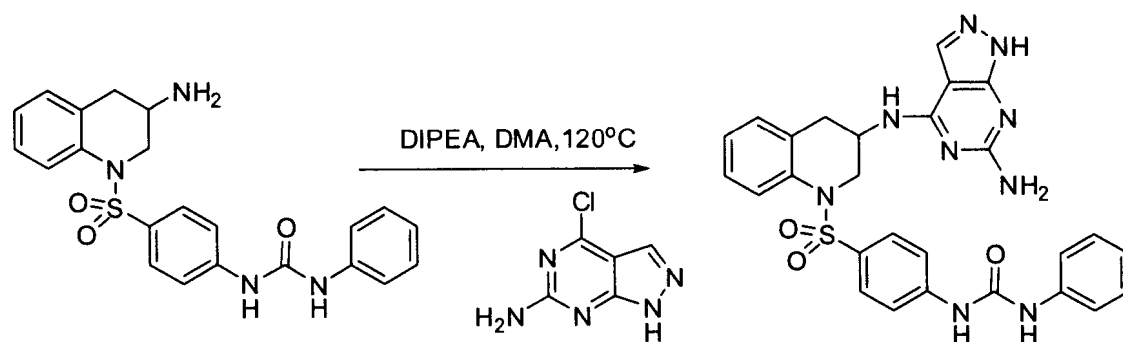
步驟 2. 1-(4-硝基苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (4.12 g, 9.50 mmol) 及碳上鈀 (10% w/w, 0.41 g) 於甲醇中在室溫於氫氛圍中攪拌 18 小時。經塞里矽藻土 (10 g) 過濾且蒸發至乾後，殘留物於真空下乾燥隔夜，產生 1-(4-胺基苯基磺醯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯。



步驟 3. 1- (4-胺基苯基磺醯基) -1,2,3,4-四氫喹啉 -3-基胺基甲酸第三丁酯 (60.5 mg , 0.15 mmol) 及異氰酸根基苯 (17.8 mg , 0.15 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 中在室溫下攪拌 20 小時。添加水 (1.5 mL) 且混合物以乙酸乙酯萃取 (3×1.5 mL) 。結合之有機物以硫酸鈉乾燥並濃縮，產生 1- (4- (3-苯基脲基) 苯基磺醯基) -1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯。



步驟 4. 1- (4- (3-苯基脲基) 苯基磺醯基) -1,2,3,4-四氫喹啉-3-基胺基甲酸第三丁酯於 1,4-二噁烷 (1 mL) 中之溶液中添加 4 M 鹽酸之 1,4-二噁烷溶液 (2 mL , 8.0 mmol) 。反應混合物於室溫攪拌 20 小時。添加水 (1.5 mL) 且混合物以乙酸乙酯萃取 (3×1.5 mL) 。結合之有機物以硫酸鈉乾燥並濃縮，產生 1- (4- (3-胺基-3,4-二氫喹啉-1 (2H) -基磺醯基) 苯基) -3-苯基脲之 HCl 鹽。



步驟 5. 1- (4- (3-胺基 -3,4-二氫喹啉 -1 (2H) -基磺醯基) 苯基) -3-苯基脲於二甲基乙醯胺 (1 mL) 中之溶液中添加 4-氯 -1H-吡唑並 [3,4-d]嘓啶 -6-胺 (135 mg , 1.0 mmol) 及二異丙基乙基胺 (0.4 mL , 0.30 g , 2.30 mmol) 。反應混合物於 120°C 攪拌 20 小時。冷卻至室溫後，將混合物倒入水 (10 mL) 中且以乙酸乙酯萃取 (3×10 mL) 。結合之有機物以硫酸鈉乾燥並濃縮產生殘留物，此殘留物於製備型 LC/UV/MS 系統上使用質量觸發分級藉逆相層析純化。化合物於 88ml/min 使用 0.1% TFA 作為修飾劑，以 5 至 95 乙腈/水梯度自 HPLC 管柱 (Maccel 120-10-C18 SH 10μm 20mmID×50mm) 溶離，產生 1- (4- (3- (6-胺基 -1H-吡唑並 [3,4-d]嘓啶 -4-基胺基) -3,4-二氫喹啉 -1 (2H) -基磺醯基) 苯基) -3-苯基脲 (47.6 mg) 。

3. 治療方法

本發明提供用以治療有需要之個體之細胞增生性病徵的方法，其係藉由在需要此種治療之個體投予治療有效量之式 I、II 或 III 化合物。該細胞增生性病徵可為癌症或癌前病況。本發明另外提供式 I、II 或 III 化合物之用途

，其係用以製備可用於治療細胞增生性病徵之藥劑。

本發明亦提供保護有需要之個體對抗細胞增生性病徵之方法，其係藉由將治療有效量之式 I、II 或 III 化合物投予需要此治療之個體。該細胞增生性病徵可為癌徵或癌前病況。本發明亦提供式 I、II 或 III 化合物之用途，其係用以製備可用於預防細胞增生性病徵之藥劑。

本發明所使用之“有需要之個體”係為患有細胞增生性病徵之個體，或發展細胞增生性病徵之風險相對於整體族群增高之個體。有需要之個體可具有癌前病況。有需要之個體較佳係具有癌徵。“個體”係包括哺乳類。該哺乳類可為例如任一哺乳類，例如人類、靈長類、鳥類、小鼠、大鼠、家禽、犬、貓、乳牛、馬、山羊、駱駝、綿羊或豬。哺乳類較佳為人類。

本發明所使用之術語“細胞增生性病徵”係意指該病況中細胞未經調節或異常生長可導致發展不需要之病況或疾病，該病況或疾病可為或不為癌變。本發明例示細胞增生性病徵涵蓋各種細胞分裂失調之病況。例示細胞增生性病徵係包括但不限於贅瘤、良性腫瘤、惡性腫瘤、癌前病況、原位瘤、包膜腫瘤、轉移腫瘤、液體腫瘤、固體腫瘤、免疫性腫瘤、血液腫瘤、癌徵、癌瘤、白血病、淋巴瘤、肉瘤及迅速分化之細胞。本發明所使用之術語“迅速分化之細胞”係定義為分化速率超過或大於在相同組織內相鄰或並列細胞所預期或觀察者之任何細胞。細胞增生性病徵係包括初癌或癌前病況。細胞增生性病徵係包括癌徵。

本發明所提供方法較佳係用以治療或減輕癌症之症狀。術語“癌症”係包括固體腫瘤以及血液腫瘤及／或癌腫。“初癌細胞”或“癌前細胞”係為體現初癌或癌前病況之細胞增生性病症的細胞。“癌細胞”或“癌變細胞”係為體現癌症之細胞增生性病症的細胞。任何可再現測量方式皆可用於鑑別癌細胞或癌前細胞。癌細胞或癌前細胞可藉由組織試樣（例如活檢試樣）之病理分型或分級加以鑑別。癌細胞或癌前細胞可經由使用適當之分子標記而鑑別。

例示非癌變病況或病症係包括但不限於風濕性關節炎；發炎；自體免疫疾病；淋巴增生性病症；肢端肥大症；風濕性脊椎炎；骨關節炎；痛風，其他關節病況；敗血症；敗血性休克；內毒素休克；革蘭陰性敗血症；毒性休克症候群；氣喘；成人呼吸困難症候群；慢性阻塞性肺疾；慢性肺炎；發炎性腸疾；克隆氏症（Crohn's disease）；牛皮癬；濕疹；潰瘍性結腸炎；胰臟纖維化；肝纖維化；急性及慢性腎疾；大腸急躁症；pyresis；再狹窄；腦瘡疾；中風、中風及局部缺血損傷；神經損傷；阿茲海默氏症（Alzheimer's disease）；亨丁頓氏症（Huntington's disease）；帕金森氏症（Parkinson's disease）；急性及慢性疼痛；過敏性鼻炎；過敏性結膜炎；慢性心衰竭；急性冠心症候群；惡質病；瘡疾；麻風；利什曼體病（leishmaniasis）；萊姆病（Lyme disease）；雷德氏症候群（Reiter's syndrome）；急性滑膜炎；肌肉退化、滑囊炎；肌腱炎；腱鞘炎；椎間盤突出；破裂或脫出；骨質石

化症；血栓形成；再狹窄；矽肺病；肺結節；骨質再吸收疾病，諸如骨質疏鬆症；移植物對抗宿主之反應；多發性硬化；狼瘡；纖維肌痛；AIDS 及其他病毒性疾病，諸如帶狀皰疹、單純皰 I 或 II、流感病毒及巨細胞病毒；及糖尿病。

例示癌症係包括但不限於腎上腺皮質癌瘤、與 AIDS 有關之癌症、與 AIDS 有關之淋巴瘤、肛門癌、肛門直腸癌、腔管癌、闌尾癌、幼年型小腦星形細胞瘤、幼年型大腦星形細胞瘤、基底細胞癌瘤、皮膚癌（非黑色素瘤）、膽道癌、肝外膽道癌、肝內膽道癌、膀胱癌、泌尿膀胱癌、骨骼及關節癌、骨肉瘤及惡性纖維組織球瘤、腦癌、腦瘤、腦幹神經瘤、小腦星狀細胞瘤、大腦星狀細胞瘤/惡性神經瘤、室管瘤、髓母細胞瘤、神經外胚層母細胞瘤、視神經路徑及下視丘神經瘤、乳癌、支氣管腺瘤/類癌、類癌、胃腸道、神經系統癌、神經系統淋巴瘤、中樞神經系統癌、中樞神經系統淋巴瘤、子宮頸癌、幼年期癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生性疾病、結腸癌、大腸直腸癌、皮膚 T-細胞淋巴瘤、淋巴贅瘤、蕈狀肉芽腫、Seziary 症候群、子宮內膜癌、食道癌、顱外生殖細胞腫瘤、睪丸外生殖細胞腫瘤、肝外膽道癌、眼癌、眼內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤（GIST）、生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、妊娠性滋養細胞腫瘤神經瘤、頭頸癌、肝細胞（肝臟）癌、何杰金氏淋巴瘤、咽下癌

、眼內黑色素瘤、眼部癌、胰島細胞腫瘤（內分泌胰腺）
 、卡波西（Kaposi）肉瘤、腎癌、腎臟癌、腎臟組織癌、
 咽喉癌、急性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性
 淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、毛樣細胞白血病、
 嘴唇及口腔癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌
 、與 AIDS 有關之淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、原發性中
 樞神經系統淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症（
 Waldenström macroglobulinemia）、髓母細胞瘤、黑色素
 瘤、眼內（eye）黑色素瘤、默克細胞（merkel cell）癌
 瘤、惡性間皮瘤、間皮瘤、轉移性頸部鱗狀癌、口腔癌、
 舌癌、多發性內分泌腫瘤症候群、蕈狀肉芽腫、骨髓造骨
 不良症候群、骨髓造骨不良/骨髓增生性疾病、慢性骨髓
 性白血病、急性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、慢性骨髓
 增生性疾病、鼻咽癌、神經母細胞瘤、口部癌、口腔癌或
 鼻咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低惡性潛在腫瘤、胰
 腺癌、胰小島細胞胰腺癌、副鼻竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌
 、陰莖癌、咽頭癌、嗜鉻細胞瘤、成松果體細胞瘤及神經
 外胚層母細胞瘤、腦垂體腺瘤、漿細胞贅瘤/多發性骨髓
 瘤、胸膜肺母細胞瘤、前列腺癌、直腸癌、腎盂及輸尿管
 、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾腺癌、
 尤文家族肉瘤腫瘤、卡波西肉瘤、軟組織肉瘤、子宮內膜
 癌、子宮肉瘤、皮膚癌（非黑色素瘤）、皮膚癌（黑色素
 瘤）、默克細胞皮膚癌瘤、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細
 胞癌瘤、胃癌、神經外胚層母細胞瘤、睪丸癌、喉癌、胸

腺瘤、胸腺瘤及胸腺癌瘤、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管及其他泌尿器官移行細胞癌、妊娠性滋養細胞腫瘤、尿道癌、子宮內膜癌、子宮肉瘤、子宮體癌、陰道癌、陰門癌及威爾姆氏癌（Wilm's Tumor）。

“血液系統之細胞增生性病徵”係為涉及血液系統之細胞的細胞增生性病徵。血液系統之細胞增生性病徵可包括淋巴瘤、白血病、骨髓贅瘤、肥大細胞贅瘤、骨髓發育不良、良性單株球蛋白症、類淋巴瘤性肉芽腫、類淋巴瘤丘疹病、真性多血症、慢性骨髓性白血病、特發性骨髓生化及原發性血小板增多症。血液系統之細胞增生性病徵可包括血液系統細胞之過度增生、發育不良及化生。較佳，本發明組成物可用以治療選自本發明血液性癌症或本發明血液細胞增生性病徵之癌症。本發明血液性癌症可包括多發性骨髓瘤、淋巴瘤（包括何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、幼年期淋巴瘤及淋巴及皮膚來源之淋巴瘤）、白血病（包括幼年期白血病、毛樣細胞白血病、急性淋巴性白血病、急性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病及肥大細胞白血病）、骨髓贅瘤及肥大細胞贅瘤。

“肺之細胞增生性病徵”係為涉及肺細胞之細胞增生性病徵。肺之細胞增生性病徵可包括影響肺細胞之所有形式的細胞增生性病徵。肺之細胞增生性病徵可包括肺癌、肺之初癌或癌前病況、肺之良性生長或損傷及肺之惡性生長或損傷及身體中除肺以外之組織及器官轉移性損傷。較

佳，本發明組成物可用以治療肺癌或肺之細胞增生性病變。肺癌可包括所有形式之肺癌。肺癌可包括惡性肺贅瘤、原位癌瘤、典型類癌瘤及非典型類癌瘤。肺癌可包括小細胞肺癌（“SCLC”）、非小細胞肺癌（“NSCLC”）、鱗狀細胞癌瘤、腺癌、小細胞癌瘤、大細胞癌瘤、腺鱗狀細胞癌瘤及間皮瘤。肺癌可包括“癥痕癌瘤”、支氣管肺泡癌瘤、巨細胞癌瘤、紡錘狀細胞癌瘤及大細胞神經內分泌癌瘤。肺癌可包括具有組織及超微結構不均性（例如混合細胞型）之肺贅瘤。

肺之細胞增生性病變可包括影響肺細胞之所有形式的細胞增生性病變。肺之細胞增生性病變可包括肺癌、肺之癌前病況。肺之細胞增生性病變可包括肺之過度增生、化生及發育不良。肺之細胞增生性病變可包括石棉引發之過度增生、鱗狀細胞化生及良性反應性間皮化生。肺之細胞增生性病變可包括以複層鱗狀上皮取代柱狀上皮，及黏膜發育不良。吸入有害之環境用劑（諸如香煙之煙及石棉）的個體可能處於發展肺之細胞增生性病變的較高風險下。可能使個體容易發展肺之細胞增生性病變的先前肺疾可包括慢性間質性肺疾、壞死性肺疾、硬皮症、類風濕症、類肉瘤、間質性肺炎、結核病、反覆性肺炎、特發性肺纖維化、肉芽腫、石棉肺、纖維性肺泡炎及何杰金氏症（Hodgkin's disease）。

“結腸之細胞增生性病變”係為涉及結腸細胞之細胞增生性病變。較佳，該結腸細胞增生性病變係為結腸癌。

較佳，本發明組成物可用以治療結腸癌或結腸之細胞增生性病徵。結腸癌可包括所有形式之結腸癌。結腸癌可包括偶發性及遺傳性結腸癌。結腸癌可包括惡性結腸贅瘤、原位癌瘤、典型類癌瘤及非典型類癌瘤。結腸癌可包括腺癌、鱗狀細胞癌瘤及腺鱗狀細胞癌瘤。結腸癌可與選自以下之遺傳性症候群有關：遺傳性非息肉型大腸直腸癌、家族性腺體增生息肉症、葛敦納（Gardner's）症候群、皮捷氏（Peutz-Jeghers）症候群、透克氏（Turcot's）症候群及年輕性多息肉症。結腸癌可由選自以下之遺傳性症候群所侄：遺傳性非息肉型大腸直腸癌、家族性腺體增生息肉症、葛敦納（Gardner's）症候群、皮捷氏（Peutz-Jeghers）症候群、透克氏（Turcot's）症候群及年輕性多息肉症。

結腸之細胞增生性病徵可包括影響結腸細胞之所有形式的細胞增生性病徵。結腸之細胞增生性病徵可包括結腸癌、結腸之癌前病況、結腸之腺瘤性息肉及結腸之異時性損傷。結腸之細胞增生性病徵可包括腺瘤。結腸之細胞增生性病徵可具有特徵結腸過度增生、化生及發育不良。使個體可能易發展結腸之細胞增生性病徵的先前結腸疾病可包括先前結腸癌。使個體可能易發展結腸之細胞增生性病徵的現在疾病可包括克隆氏症（Crohn's disease）及潰瘍性結腸炎。結腸之細胞增生性病徵可與選自 *p53*、*ras*、*FAP* 及 *DCC* 之基因的突變有關。個體可能因為選自 *p53*、*ras*、*FAP* 及 *DCC* 之基因存有突變而使發展結腸之細胞增

生性病症的風險提高。

“胰臟之細胞增生性病症”係為涉及胰臟細胞之細胞增生性病症。胰臟之細胞增生性病症可包括影響胰臟細胞之所有形式的細胞增生性病症。胰臟之細胞增生性病症可包括胰臟癌、胰臟之初癌或癌前病況、胰臟之過度增生及胰臟之異型增生、胰臟之良性生長或損傷及胰臟之惡性生長或損傷及體內除胰臟以外之組織及器官的轉移性損傷。胰腺癌係包括所有形式之胰臟癌症。胰腺癌可包括導管腺癌、腺鱗狀癌、多形巨細胞癌瘤、黏液性腺癌、破骨細胞樣巨細胞癌瘤、黏液性囊腺癌、腺泡癌瘤、未分類大細胞癌瘤、小細胞癌瘤、胰母細胞瘤、乳頭狀贅瘤、黏液性囊腺瘤、乳頭狀囊性贅瘤及漿液囊腺瘤。胰腺癌亦可包括具有組織及超微結構不均性之胰腺贅瘤（例如混合細胞型）。

“前列腺之細胞增生性病症”係為涉及前列腺細胞之細胞增生性病症。前列腺之細胞增生性病症可包括影響前列腺細胞之所有形式的細胞增生性病症。前列腺之細胞增生性病症可包括前列腺癌、前列腺之初癌或癌前病況、前列腺之良性生長或損傷及前列腺之惡性生長或損傷及身體中除前列腺以外之組織及器官的轉移性損傷。前列腺之細胞增生性病症可包括前列腺之過度增生、化生及發育不良。

“皮膚之細胞增生性病症”係為涉及皮膚細胞之細胞增生性病症。皮膚之細胞增生性病症可包括影響皮膚細胞

之所有形式的細胞增生性病徵。皮膚之細胞增生性病徵可包括皮膚之初癌或癌前病況、皮膚之良性生長或損傷、黑色素瘤、惡性黑色素瘤及皮膚之其他惡性生長及損傷及身體中除皮膚以外之組織及器官的轉移性損傷。皮膚之細胞增生性病徵可包括皮膚之過度增生、化生及發育不良。

“卵巢之細胞增生性病徵”係為涉及卵巢細胞之細胞增生性病徵。卵巢之細胞增生性病徵可包括影響卵巢細胞之所有形式的細胞增生性病徵。卵巢之細胞增生性病徵可包括卵巢之初癌或癌前病況、卵巢之良性生長或損傷、卵巢癌、卵巢之惡性生長或損傷及身體中除卵巢以外之組織及器官的轉移性損傷。皮膚之細胞增生性病徵可包括卵巢細胞之過度增生、化生及發育不良。

“乳房之細胞增生性病徵”係為涉及乳房細胞之細胞增生性病徵。乳房之細胞增生性病徵可包括影響乳房細胞之所有形式的細胞增生性病徵。乳房之細胞增生性病徵可包括乳癌、乳房之初癌或癌前病況、乳房之良性生長或損傷及乳房之惡性生長或損傷及身體中除乳房以外之組織及器官轉移性損傷。乳房之細胞增生性病徵可包括乳房之過度增生、化生及發育不良。

乳房之細胞增生性病徵可為乳房癌前病況。本發明組成物可用以治療乳房癌前病況。乳房之癌前病況可包括乳房之非典型過度增生、導管原位癌瘤（DCIS）、導管內癌瘤、小葉原位癌瘤（LCIS）、小葉贅瘤及乳房第0期或第0級生長或損傷（例如第0期或第0級乳癌，或原位癌

瘤)。乳房之癌前病況可根據美國癌症分期聯合委員會 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 所公認之 TNM 分類方案進行分期，其中原發性腫瘤 (T) 歸類為 T0 或 Tis 期；且，其中區域淋巴節 (N) 已歸類為 N0 期；且其中遠隔轉移 (M) 已歸類為 M0 期。

細胞增生性病變可為乳癌。較佳，本發明組成物可用以治療乳癌。乳癌係包括所有形式之乳房癌症。乳癌可包括原發性上皮乳癌。乳癌可包括其中其他腫瘤諸如淋巴瘤、肉瘤或黑色素瘤涉及乳房之癌症。乳癌可包括乳房之癌瘤、乳房之導管癌瘤、乳房之小葉癌瘤、乳房之未分化癌瘤、乳房之葉狀囊性腫瘤、乳房之血管肉瘤及乳房之原發性淋巴瘤。乳癌可包括第 I、II、IIIA、IIIB、IIIC 及 IV 期乳癌。乳房之導管癌瘤可包括侵襲性癌瘤、具有優勢導管內成分之侵襲性原位癌瘤、發炎性乳癌及導管癌瘤，其具有選自以下之組織類型：粉刺、黏液素（膠體）、髓、含淋巴浸潤液之髓、乳頭、硬性及管狀。乳房之小葉癌瘤可包括具有優勢原位成分之侵襲性小葉癌瘤、侵襲性小葉癌瘤及浸潤性小葉癌瘤。乳癌可包括佩吉特氏病 (Paget's disease)、伴隨導管內癌瘤之佩吉特氏病及伴隨侵襲性導管癌瘤之佩吉特氏病。乳癌可包括具有組織及超微結構不均性（例如混合細胞型）之乳房贅瘤。

較佳，可使用本發明化合物以治療乳癌。待治療之乳癌可包括家族性乳癌。待治療之乳癌可包括偶發性乳癌。待治療之乳癌可出現於雄性個體。待治療之乳癌可出現於

雌性個體。待治療之乳癌可出現於停經前期雌性個體或停經後雌性個體。待治療之乳癌可出現於等於或大於 30 歲之個體，或小於 30 歲之個體。待治療之乳癌已出現於等於或大於 50 歲之個體，或小於 50 歲之個體。待治療之乳癌可出現於等於或大於 70 歲之個體，或小於 70 歲之個體。

待治療之乳癌可分類以鑑定在 BRCA1、BRCA2 或 p53 之家族性或自發性突變。待治療之乳癌可分類為具有 HER2/neu 基因放大、過度表現 HER2/neu 或具有低、中間或高度之 HER2/neu 表現。待治療之乳癌可就選自以下之標記分類：雌激素受體（ER）、黃體激素受體（PR）、人類表皮生長因子受體-2、Ki-67、CA15-3、CA 27-29 及 c-Met。待治療之乳癌可分類為 ER-未知、富含 ER 或少含 ER。待治療之乳癌可分類為 ER-陰性或 ER-陽性。乳癌之 ER-分類可藉由任何可再現之方式執行。乳癌之 ER-分類可如 Onkologie 27: 175-179（2004）所述般地執行。待治療之乳癌可分類為 PR-未知、富含 PR 或少含 PR。待治療之乳癌可分類為 PR-陰性或 PR-陽性。待治療之乳癌可分類為受體陽性或受體陰性。待治療之乳癌可分類為與血液等級之高血液濃度的 CA 15-3，或 CA 27-29，或兩者有關。

待治療之乳癌可包括乳房之局部腫瘤。待治療之乳癌可包括陰性前哨淋巴結（SLN）活組織檢查。待治療之乳癌可包括檢查與陽性前哨淋巴結（SLN）活組織檢查有關

之乳房腫瘤。待治療之乳癌可包括與一或多個陽性腋窩淋巴節有關之乳房腫瘤，其中該腋窩淋巴節已藉由任一可應用之方法分期。待治療之乳癌可包括已分類為具有淋巴節陰性狀態（例如淋巴節-陰性）或淋巴節陽性狀態（例如淋巴節-陽性）之乳房腫瘤。待治療之乳癌可包括已轉移至身體其他位置之乳房腫瘤。待治療之乳癌可分類為已轉移至選自骨骼、肺、肝或腦之位置。待治療之乳癌可根據選自轉移型、局部型、區域型、局部-區域型、局部發展型、遠處型、多中心型、雙側型、同側型、對側型、初診斷型、復發型及無法手術型。

本發明化合物可用以治療或預防相對於整體人口具有較高之發展乳癌風險的個體之乳房細胞增生性病變，或治療或預防乳癌。相對於整體人口具有較高之發展乳癌風險的個體係為具有乳癌之家族病史或個人病史之雌性個體。相對於整體人口具有較高之發展乳癌風險的個體係為在BRCA1或BRCA2或兩者中具有生殖細胞系或自發性突變的雌性個體。相對於整體人口具有較高之發展乳癌風險的個體係為具有乳癌之家族性病史及BRCA1或BRCA2或兩者中之生殖細胞系或自發性突變的雌性個體。相對於整體人口具有較高之發展乳癌風險的個體係為大於30歲、大於40歲、大於50歲、大於60歲、大於70歲、大於80歲，或大於90歲之女性。相對於整體人口具有較高之發展乳癌風險的個體係為具有非典型乳房過度增生、導管原位癌瘤（DCIS）、導管內癌瘤、小葉原位癌瘤（LCIS）

、小葉贅瘤或乳房之第 0 期生長或損傷（例如第 0 期或第 0 級乳癌，或原位癌瘤）的個體。

待治療之乳癌可根據 Scarff-Bloom-Richardson 系統進行組織學分級，其中乳房腫瘤已歸類為分裂計數級數 1、2 或 3；核多形性級數 1、2 或 3；小管形成級數 1、2 或 3；及介於 3 及 9 之間的 Scarff-Bloom-Richardson 總級數。待治療之乳癌可根據國際專家乳癌治療評定組織（
 International Consensus Panel on the Treatment of Breast Cancer）歸為腫瘤級，選自第 1 級、第 1 至 2 級、第 2 級、第 2 至 3 級或第 3 級。

待治療之癌症可根據美國癌症分期聯合委員會（American Joint Committee on Cancer，AJCC）之 TNM 分類系統分期，其中腫瘤（T）已指定為 TX、T1、T1mic、T1a、T1b、T1c、T2、T3、T4、T4a、T4b、T4c 或 T4d 期；且其中區域淋巴節（N）已被指定為 NX、N0、N1、N2、N2a、N2b、N3、N3a、N3b 或 N3c 期；且其中遠隔轉移（M）可為指定為 MX、M0 或 M1 期。待治療之癌症可根據美國癌症分期聯合委員會（American Joint Committee on Cancer，AJCC）分期，歸類為第 I 期、第 IIA 期、第 IIB 期、第 IIIA 期、第 IIIB 期、第 IIIC 或第 IV 期。待治療之癌症可根據 AJCC 分級法指定等級為第 GX 級（例如無法評估之等級）、第 1 級、第 2 級、第 3 級或第 4 級。待治療之癌症可根據 AJCC 病理分類（pN）分期成 pNX、pN0、PN0（I-）、PN0（I+）、PN0（mol-）、PN0（mol+

）、PN1、PN1（mi）、PN1a、PN1b、PN1c、pN2、pN2a、pN2b、pN3、pN3a、pN3b 或 pN3c。

待治療之癌症可包括已測定直徑小於或等於約 2 厘米之腫瘤。待治療之癌症可包括已測定直徑為約 2 至 5 厘米之腫瘤。待治療之癌症可包括已測定直徑大於或等於約 3 厘米之腫瘤。待治療之癌症可包括已測定直徑大於約 5 厘米之腫瘤。待治療之癌症亦可藉微觀外觀分級為已分化、中等度分化、分化較差或未分化。待治療之癌症可藉微觀外觀針對於分裂計數（例如細胞分裂之量）或核多形性（例如細胞之變化）分級。待治療之癌症可藉由微觀外觀針對壞死面積分級（例如死亡或退化細胞之面積）。待治療之癌症可分級成具有異常核型、具有異常數目之染色體，或具有一或多個外觀異常之染色體。待治療之癌症可分級為異數體、三倍體、四倍體或具有改變之倍數性。待治療之癌症可分級為具有染色體移位，或整體染色體缺失或重複，或一部分染色體區域缺失、重複或放大。

待治療之癌症可藉由 DNA 細胞計數法、流動細胞計數法或影像細胞計數法評估。待治療之癌症可分類為有 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 細胞處於細胞分裂之合成期（例如細胞分裂之 S 期）。待治療之癌症可分類為具有低 S 期分率或高 S 期分率。

本發明所使用之“正常細胞”係為無法歸類為“細胞增生性病變”之一部分的細胞。正常細胞缺少會導致不需要之病況或疾病發展的未調節或異常生長或兩者。較佳，

正常細胞具有正常行使功能之細胞週期核對點控制機制。

本發明所使用之“接觸細胞”係意指其中重要化合物或其他組成物直接與細胞接觸，或充分接近至足以於細胞中引發所需之生物效應。

本發明所使用之“候選化合物”係意指已在或將會在一或多個體外或體內生物檢測中進行測試，以決定化合物是否可於細胞、組織、系統、動物或人類中引發研究人員或臨床人員所尋求之所需生物或醫學反應之本發明化合物。候選化合物係為式 I、II 或 III 化合物。生物或醫學反應可為癌症之治療。生物或醫學反應可為細胞增生性病變之治療或預防。體外或體內生物檢測可包括但不限於酶活性檢測、電泳移位檢測、報告基因檢測、體外細胞生存力檢測及本發明所述之檢測。

本發明所使用之“單藥治療”係意指將單一種活性或治療化合物投予有需要之個體。較佳，單藥治療會包括投予治療有效量之活性化合物。例如，以其中一種本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物對需要治療癌症之個體進行癌症單藥治療。單藥治療可與組合治療對比，組合治療中組合投予多種活性化合物，較佳係該組合之每一種組份各存有治療有效量。於一態樣中，使用本發明化合物之單藥治療在引發所需生物效應的情況下較組合治療有效。

本發明所使用之“進行治療”或“治療”係描述針對於對抗疾病、病況或病症之目的而對患者進行處理及照護

，且係包括投予本發明化合物以減輕疾病、病況或病症之症狀或併發症，或消除該疾病、病況或病症。

本發明化合物亦可用以預防疾病、病況或病症。本發明所使用之“進行預防”或“預防”係描述減少或消除疾病、病況或病症之症狀或併發症的開始。

治療癌症可造成腫瘤尺寸縮小。腫瘤尺寸縮小亦可稱為“腫瘤退行”。較佳，在治療後，腫瘤尺寸相對於其治療前尺寸縮小 5% 或以上；更佳，腫瘤尺寸縮小 10% 或以上；更佳，縮小 20% 或以上；更佳，縮小 30% 或以上；更佳，縮小 40% 或以上；再更佳，縮小 50% 或以上；且最佳，縮小大於 75% 或以上。腫瘤尺寸可藉任何可再現之測量方式測得。腫瘤尺寸可以腫瘤直徑之形式測得。

治療癌症可造成腫瘤體積縮小。較佳，在治療後，腫瘤體積相對於其治療前體積縮小 5% 或以上；更佳，腫瘤體積縮小 10% 或以上；更佳，縮小 20% 或以上；更佳，縮小 30% 或以上；更佳，縮小 40% 或以上；再更佳，縮小 50% 或以上；且最佳，縮小大於 75% 或以上。腫瘤體積可藉任何可再現之測量方式測得。

治療癌症造成腫瘤數目減少。較佳，在治療後，腫瘤數目相對於其治療前數目縮減 5% 或以上；更佳，腫瘤數目縮減 10% 或以上；更佳，縮減 20% 或以上；更佳，縮減 30% 或以上；更佳，縮減 40% 或以上；再更佳，縮減 50% 或以上；且最佳，縮減 75% 以上。腫瘤數目可藉任何可再現之測量方式測得。腫瘤數目可藉由計數肉眼可見

或於規定放大倍率下可見之腫瘤而測得。較佳，規定放大倍率係為 2x、3x、4x、5x、10x 或 50x。

治療癌症可於其他遠離原發性腫瘤部位之組織或器官中造成轉移性損傷之數目減少。較佳，在治療後，轉移性損傷數目相對於其治療前數目縮減 5% 或以上；更佳，轉移性損傷數目縮減 10% 或以上；更佳，縮減 20% 或以上；更佳，縮減 30% 或以上；更佳，縮減 40% 或以上；再更佳，縮減 50% 或以上；且最佳，縮減 75% 以上。轉移性損傷數目可藉任何可再現之測量方式測得。轉移性損傷數目可藉由計數肉眼可見或於規定放大倍率下可見之轉移性損傷而測得。較佳，規定放大倍率係為 2x、3x、4x、5x、10x 或 50x。

治療癌症可造成經治療個體族群的平均存活時間較僅接受載劑之族群增加。較佳，平均存活時間增加 30 日以上；更佳，60 日以上；更佳，90 日以上；且最佳，120 日以上。族群之平均存活時間增加可藉任何可再現之方式測得。族群之平均存活時間增加可例如藉由計算族群在開始以活性化合物治療後之平均存活長度而測得。族群之平均存活時間增加亦可例如藉由計算族群在完成第一輪以活性化合物治療後之平均存活長度而測得。

治療癌症可造成經治療個體族群的平均存活時間較未經治療之個體族群增加。較佳，平均存活時間增加 30 日以上；更佳，60 日以上；更佳，90 日以上；且最佳，120 日以上。族群之平均存活時間增加可藉任何可再現之方式

測得。族群之平均存活時間增加可例如藉由計算族群在開始以活性化合物治療後之平均存活長度而測得。族群之平均存活時間增加亦可例如藉由計算族群在完成第一輪以活性化合物治療後之平均存活長度而測得。

治療癌症可造成經治療個體族群之平均存活時間較接受非本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物之藥物單藥治療的族群的平均存活時間增加。較佳，平均存活時間增加 30 日以上；更佳，60 日以上；更佳，90 日以上；且最佳，120 日以上。族群之平均存活時間增加可藉任何可再現之方式測得。族群之平均存活時間增加可例如藉由計算族群在開始以活性化合物治療後之平均存活長度而測得。族群之平均存活時間增加亦可例如藉由計算族群在完成第一輪以活性化合物治療後之平均存活長度而測得。

治療癌症可造成經治療個體族群之死亡率較僅接受載劑之族群低。治療癌症可造成經治療個體族群之死亡率較未治療族群低。治療癌症可造成經治療個體族群之死亡率較接受非本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物之藥物單藥治療的族群降低。較佳，死亡率降低 2% 以上；更佳，5% 以上；更佳，10% 以上；且最佳，25% 以上。經治療個體族群之死亡率降低可藉任一可再現方式測量。族群之死亡率降可例如藉由計算族群在開始以活性化合物治療後之平均與疾病相關死亡數/單位時間而測得。族群之死亡率降亦可例如藉由計算族

群在完成第一輪以活性化合物治療後之平均與疾病相關死亡數/單位時間而測得。

治療癌症可造成腫瘤生長速率降低。較佳，在治療後，腫瘤生長率相對於治療前之數值降低至少 5%；更佳，腫瘤生長率降低至少 10%；更佳，降低至少 20%；更佳，降低至少 30%；更佳，降低至少 40%；更佳，降低至少 50%；再更佳，降低至少 50%；且最佳，降低至少 75%。腫瘤生長率可藉任何可再現之測量方式測得。腫瘤生長率可根據每單位時間之腫瘤直徑變化而測得。

治療癌症可造成腫瘤再生長之降低。較佳，在治療後，腫瘤再生長係低於 5%；更佳，腫瘤再生長係低於 10%；更佳，低於 20%；更佳，低於 30%；更佳，低於 40%；更佳，低於 50%；再更佳，低於 50%；且最佳，低於 75%。腫瘤再生長可藉任何可再現之測量方式測得。藉由在治療後之先前腫瘤收縮後測量腫瘤直徑之增加，而測得腫瘤再生長。腫瘤再生長之減少係由治療終止後腫瘤無法復發之狀況指示。

治療或預防細胞增生性病症可造成細胞增生速率降低。較佳，在治療後，細胞增生速率降低至少 5%；更佳，至少 10%；更佳，至少 20%；更佳，至少 30%；更佳，至少 40%；更佳，至少 50%；再更佳，至少 50%；且最佳，至少 75%。細胞增生速率可藉任何可再現之測量方式測得。細胞增生速率係藉由例如測量組織試樣每單位時間之分化細胞數量而測得。

治療或預防細胞增生性病徵可造成增生細胞之比例降低。較佳，在治療後，增生細胞之比例降低至少 5%；更佳，至少 10%；更佳，至少 20%；更佳，至少 30%；更佳，至少 40%；更佳，至少 50%；再更佳，至少 50%；且最佳，至少 75%。增生細胞之比例可藉任何可再現之測量方式測得。較佳，增生細胞之比例係例如藉由相對於組織試樣中非分化細胞數目來定量分化細胞之數目而測得。增生細胞之比例可等於分裂指數。

治療或預防細胞增生性病徵可造成細胞增生面積或區域大小減少。較佳，在治療後，細胞增生面積或區域大小相對於其在治療前之尺寸減少至少 5%；更佳，減少至少 10%；更佳，減少至少 20%；更佳，減少至少 30%；更佳，減少至少 40%；更佳，減少至少 50%；再更佳，減少至少 50%；且最佳，減少至少 75%。細胞增生面積或區域大小可藉任何可再現之測量方式測得。細胞增生面積或區域大小可以細胞增生面積或區域之直徑或寬度測量。

治療或預防細胞增生性病徵可使得具有異常外觀或型態之細胞的數量或比例降低。較佳，在治療後，具有異常型態之細胞的數目相對於其治療前之尺寸降低至少 5%；更佳，降低至少 10%；更佳，降低至少 20%；更佳，降低至少 30%；更佳，降低至少 40%；更佳，降低至少 50%；再更佳，降低至少 50%；且最佳，降低至少 75%。異常細胞外觀或型態可藉任何可再現之測量方式測得。異常細胞型態可藉顯微鏡測量--例如使用倒立組織培養顯微

鏡--測量。異常細胞型態可採用核多形性形式。

本發明所使用之術語“選擇性地”意指於一族群發生之頻率傾向比在另一族群發生的頻率高。比較族群可為細胞族群。較佳，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物係選擇性地作用於癌症或癌前細胞，但不作用於正常細胞。較佳，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物係選擇性地作用，以調節一分子標靶（例如標靶激酶），但並未有效地調節另一分子標靶（例如非標靶激酶）。本發明亦提供一種選擇性地抑制酶（諸如激酶）活性之方法。較佳，若在族群 A 中發生頻率較族群 B 多兩倍以上，則相對於族群 B，事件係選擇性地發生於族群 A。若族群 A 發生頻率大於五倍以下，則事件係選擇性地發生。若事件在族群 A 中發生之頻率較族群 B 高出十倍以上，則該事件係選擇性地發生；更佳，高出 50 倍；再更佳，高出 100 倍；且最佳，高出 1000 倍。例如，當癌細胞發生細胞死亡頻率較正常細胞多兩倍時，則稱為選擇性地發生於癌細胞中。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物可調節分子標靶之活性（例如標靶激酶）。調節係意指刺激或抑制分子標靶之活性。較佳情況為若相對於在相同條件但僅缺少該化合物之分子標靶活性，本發明化合物刺激或抑制該分子標靶活性至少 2 倍，則該化合物調制該分子標靶之活性。更佳，較佳情況為若相對

於在相同條件但僅缺少該化合物之分子標靶活性，本發明化合物刺激或抑制該分子標靶活性至少 5 倍，至少 10 倍，至少 20 倍，至少 50 倍，至少 100 倍。分子標靶活性可藉任何可再現之方式測得。分子標靶活性可於體外或體內測量。例如，分子標靶活性可藉酶活性檢測或 DNA 結合檢測而於體外測得，或分子標靶活性可藉由檢測報告基因之表現而於體內測得。

若添加化合物未使分子標靶之活性刺激或抑制相對於在相同條件但僅缺少該化合物之存在的分子標靶活性不大於 10%，則本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物未明顯調制分子標靶活性。

本發明所使用之術語“同功酶選擇性”意指與酶之第二種同型異構物比較，優先抑制或刺激酶之第一種同型異構物（例如與激酶同功酶 β 比較，優先抑制或刺激激酶同功酶 α ）。較佳，本發明化合物證實達到生物效果所需之劑量中，最少四重微分，較佳係十重微分，更佳為十五重微分。較佳，本發明化合物演示此種橫越抑制範圍之微分，且該微分係例示於 IC_{50} ，即對所研究之分子標靶的 50% 抑制。

將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物投予細胞或有需要之個體，可造成所研究激酶之活性的調制（即，刺激或抑制）。

本發明提供評估式 I、II 或 III 化合物之生物活性的方法。於一方法中，可採用基於酶活性之檢測。在一特定

酶活性檢測中，酶活性係來自激酶。本發明所使用之“激酶”係意指一大類酶，其催化 γ -磷酸酯基自ATP轉移至蛋白質及胜肽中位在Ser/Thr或Tyr側鏈上之羥基，且係密切地涉及各種重要細胞功能，也許最明顯的有：訊息轉導、分化及增殖。估計人體中有約2,000種不同之蛋白質激酶，雖然此等酶各將特定蛋白質/胜肽受質磷酸化，但其皆結合高度保守袋中之同一第二受質ATP。已知致癌基因產物中約50%係為蛋白質酪胺酸激酶（PTK），且已證實其激酶活性導致細胞轉變。較佳，所檢測之激酶係為酪胺酸激酶。

本發明化合物所造成之酶活性變化可依所揭示之檢測加以測量。酶活性之改變可由特定受質之磷酸化程度變化來描述特徵。本發明所使用之“磷酸化”係意指將磷酸酯基加成至受質，包括蛋白質及有機分子；且於調整蛋白質生物活性中扮演重要角色。較佳，所檢測及測量之磷酸化包括將磷酸酯基加成至酪胺酸殘基。受質可為胜肽或蛋白質。

在某些檢測中，採用免疫試劑，例如抗體及抗原。某些檢測中可採用螢光測量酶活性。本發明所使用之“螢光”係意指分子由於吸收具有較高能量之輸入光子以致同一分子發射光子的過程。用以評估所揭示化合物之生物活性的特定方法係描述於實施例。

本發明所使用之c-Met活性係意指藉由c-Met進行之任一生物功能或活性。例如，c-Met之功能係包括下游標

靶蛋白質之磷酸化。c-Met 之其他功能包括自體磷酸化、結合配接蛋白質諸如 Gab-1、Grb-2、SHc、SHP2 及 c-Cbl 及活化訊息轉換子諸如 Ras、Src、PI3K、PLC- γ 、STATs、ERK1 及 2 及 FAK。

將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物投予細胞或有需要之個體造成胞內標靶（例如受質）之調制（即，刺激或抑制）。可使用本發明化合物調制數種胞內標靶，包括但不限於配接蛋白質諸如 Gab-1、Grb-2、SHc、SHP2 及 c-Cbl 及訊息轉換子諸如 Ras、Src、PI3K、PLC- γ 、STATs、ERK1 及 2 及 FAK。

活化係意指將相關組成物（例如蛋白質或核酸）置於適於進行所需生物功能之狀態中。可被活化之相關組成物亦具有未活化狀態。經活化之相關組成物可具有抑制或刺激生物功能或兩者。

提高係意指相關組成物（例如蛋白質或核酸）之所需生物活性增加。提高可經由相關組成物之濃度增加而發生。

本發明所使用之“細胞週期核對點路徑”係意指涉及細胞週期核對點之調制的生化路徑。細胞週期核對點路徑可對一或多種功能（包含細胞週期核對點）具刺激或抑制效果，或兩者。細胞週期核對點路徑係由至少兩種相關組成物所組成（較佳為蛋白質），兩者皆對細胞週期核對點之調制具有貢獻。細胞週期核對點路徑可經由將細胞週期核對點路徑中之一或多個成員之活化而加以活化。較佳，

細胞週期核對點路徑係為生化訊息傳遞路徑。

本發明所使用之“細胞週期核對點調節劑”係意指可於細胞週期核對點之調制中行使功能（至少部分）的相關組成物。細胞週期核對點調節劑可對於一或多種功能（包含細胞週期核對點）具有刺激或抑制效果，或兩者。細胞週期核對點調節劑可為蛋白質或不為蛋白質。

治療癌症或細胞增生性病變可造成細胞死亡，故細胞死亡較佳造成族群中細胞數目減少至少 10%。更佳，細胞死亡意指減少至少 20%；更佳，減少至少 30%；更佳，減少至少 40%；更佳，減少至少 50%；最佳，減少至少 75%。族群中細胞數目可藉任何可再現之方式測得。族群中細胞數目可藉螢光活化細胞分類法（FACS）、免疫螢光顯微鏡及光學顯微鏡測量。測量細胞死亡之方法係出示於 Li 等人，*Proc Natl Acad Sci U S A*. 100 (5) : 2674-8, 2003 中。於一態樣中，細胞死亡係因凋亡而發生。

較佳係有效量本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物對於正常細胞不具有明顯之胞毒性。當化合物以治療有效量投藥不會引發高於 10% 之正常細胞死亡時，則治療有效量之該化合物對正常細胞無明顯胞毒性。若投予治療有效量之化合物不會引發高於 10% 正常細胞之細胞死亡，則治療有效量化合物不會明顯影響正常細胞之活性。於一態樣中，細胞死亡係因凋亡而發生。

使細胞與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物接觸可於癌細胞中選擇性地引發或活化細胞死亡。將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物投予有需要之個體，可於癌細胞中選擇性地引發或活化細胞死亡。使細胞與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物接觸可於一或多個受細胞增生性病變影響之細胞中選擇性地引發細胞死亡。較佳，將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物投予有需要之個體，於一或多個受細胞增生性病變影響之細胞中選擇性地引發細胞死亡。

本發明係有關一種治療或預防癌症之方法，其係藉由將本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物投藥至有需要之個體，其中投予本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物導致以下一或多項結果：細胞累積於細胞週期之 G1 及／或 S 期，經由癌細胞中細胞死亡且正常細胞中並無明顯細胞死亡之胞毒性、治療指數至少 2 之動物中抗腫瘤活性及活化細胞週期核對點。本發明所使用之“治療指數”係由有效劑量分出之最大可容受劑量。

熟習此技術者可參考針對本文所討論之已知技術或等效技術的詳細描述之一般參考書籍。此等書籍包括 Ausubel 等人，*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005)；Sambrook 等人，

Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition) , Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan 等人, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna 等人, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl 等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第 18 版 (1990) 。在製造或使用本發明態樣時當然亦提及此等書籍。

本發明所使用之“組合治療”或“共同治療”係包括投予本發明化合物及至少第二種藥劑作為欲由此等療劑之共同作用提供有益效果的治療方案之一部分。該組合之有益效果係包括但不限於來自療劑組合之藥物動力學或藥效學共同作用。投予此等組合療劑一般係以明確時間週期（通常數分鐘、數小時、數日或數週，取決於所選擇之組合）進行。“組合治療”可為（但通常並非）用以涵蓋投予二或更多種此等療劑，作為分別單藥治療方案之一部分，其係偶然且任意造成本發明之組合。

“組合治療”係用以包含依序投予此等療劑，其中每一種療劑各於不同時間投藥，亦以實質同時之方式投予此等療劑，或至少其中兩種療劑。實質同時投藥可例如藉由將具有固定比例之各療劑之單一膠囊或多個每一療劑各為單一膠囊投予個體而完成。每一療劑各依序或實質同時投藥可藉任一適當之路徑進行，包括但不限於，經口路徑、

靜脈內路徑、肌內路徑及經由黏膜組織直接吸收。療劑可藉由相同路徑或藉由不同路徑投藥。例如，所選擇之組合的第一種療劑可藉靜脈內注射投藥，而組合之其他療劑可經口投藥。或者，例如，所有療劑皆可經口投藥或所有療劑皆可藉靜脈內注射投藥。療劑投藥之順序並不嚴格限制。

“組合治療”亦涵蓋與生物活性成份及非藥物治療（例如手術或放射線治療）投予前述療劑以另一組合投藥。當組合治療進一步包含非藥物治療時，非藥物治療可於任一適當時間進行，只要達成療劑與非藥物治療之組合的共同作用之有益效果。例如，於適當情況下，當暫時自療劑投予移除非藥物治療時（也許數日或甚至數週），仍達成有益之效果。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物，可與第二種化療劑組合投藥。該第二種化療劑組合投藥（亦稱為抗贅瘤劑或抗增生劑）可為烷基化劑；抗生素；抗代謝物；解毒劑；干擾素；多株或單株抗體；EGFR 抑制劑；HER2 抑制劑；組蛋白去乙酰酶抑制劑；激素；分裂抑制劑；MTOR 抑制劑；多激酶抑制劑；絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑；VEGF/VEGFR 抑制劑；紫杉烷或紫杉烷衍生物、芳香酶抑制劑、蔥環類、微管標靶藥物、拓撲異構酶毒藥、分子標靶或酶之抑制劑（例如激酶抑制劑）、胞嘧啶核苷類似藥物或 www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp 所列之任一化

療劑、抗贅瘤劑或抗增生劑。

例示烷基化劑係包括但不限於環磷醯胺 (Cytosan ; Neosar) ; 氯芥苯丁酸 (chlorambucil) (Leukeran) ; 氮芥苯丙胺酸 (melphalan) (Alkeran) ; 卡氮芥 (carmustine) (BiCNU) ; 二甲磺酸丁酯 (busulfan) (Busulfex) ; 環己亞硝 (lomustine) (CeeNU) ; 氮烯咪唑胺 (dacarbazine) (DTIC-dome) ; 草酸鉑 (oxaliplatin) (Eloxatin) ; 卡氮芥 (carmustine) (Gliadel) ; 伊氟醯胺 (ifosfamide) (Ifex) ; 甲氮芥 (mechlorethamine) (Mustargen) ; 二甲磺酸丁酯 (busulfan) (Myleran) ; 卡鉑定 (carboplatin) (Paraplatin) ; 順鉑 (順鉑) (CDDP ; Platinol) ; 替莫唑胺 (temozolomide) (Temodar) ; 沙奧特帕 (thiotepa) (Thioplex) ; 苯達莫司汀 (bendamustine) (Treanda) ; 或鏈尿佐菌素 (streptozocin) (Zanosar) 。

例示抗生素係包括但不限於阿黴素 (doxorubicin) (阿得利黴素 (adriamycin)) ; 阿黴素脂質體 (doxorubicin liposomal) (Doxil) ; 雙羥蒽 (mitoxantrone) (Novantrone) ; 博來黴素 (bleomycin) (Blenoxane) ; 道紅鏈絲菌素 (daunorubicin) (Cerubidine) ; 道紅鏈絲菌素 (daunorubicin) 脂質體 (DaunoXome) ; 放線菌素 (dactinomycin) (Cosmegen) ; 泛愛黴素 (epirubicin) (Ellence) ; 艾達魯比辛 (idarubicin) (Idamycin) ; 普卡霉素 (plicamycin) (

Mithracin)；絲裂黴素 (mitomycin) (Mutamycin)；噴它斯汀 (pentostatin) (Nipent)；或戊柔比星 (valrubicin) (Valstar)。

例示抗代謝物係包括但不限於氟尿嘧啶 (Aducil)；截瘤達 (capecitabine) (Xeloda)；羥基脲 (Hydrea)；巯基嘌呤 (嘌呤 thol)；培美曲塞 (pemetrexed) (Alimta)；弗達拉濱 (fludarabine) (Fludara)；奈拉濱 (nelarabine) (Arranon)；克拉曲濱 (cladribine) (Cladribine Novaplus)；氯伐拉濱 (clofarabine) (Clolar)；阿拉伯糖基胞嘧啶 (cytarabine) (Cytosar-U)；地西他濱 (decitabine) (Dacogen)；阿拉伯糖基胞嘧啶 (cytarabine) 脂質體 (DepoCyt)；羥基脲 (Droxia)；普瑞垂沙 (pralatrexate) (Folotyn)；氟尿苷 (floxuridine) (FUDR)；吉西他濱 (gemcitabine) (Gemzar)；克拉曲濱 (cladribine) (Leustatin)；弗達拉濱 (fludarabine) (Oforta)；胺甲葉酸 (methotrexate) (MTX；Rheumatrex)；胺甲葉酸 (methotrexate) (Trexall)；硫代鳥嘌呤 (Tabloid)；TS-1 或阿拉伯糖基胞嘧啶 (cytarabine) (Tarabine PFS)。

例示解毒劑係包括但不限於胺磷汀 (amifostine) (EtHyol) 或美司納 (mesna) (Mesnex)。

例示干擾素係包括但不限於干擾素 α -2b (Intron A) 或干擾素 α -2a (Roferon-A)。

例示多株或單株抗體係包括但不限於曲妥珠單抗 (

trastuzumab) (Herceptin) ; 歐發姆單抗 (ofatumumab) (Arzerra) ; 貝伐珠單抗 (bevacizumab) (Avastin) ; 利妥昔單抗 (rituximab) (Rituxan) ; 西妥昔單抗 (cetuximab) (Erbitux) ; 潘妥單抗 (panitumumab) (Vectibix) ; 托西單抗 (tositumomab) / 碘 ¹³¹ 托西單抗 (tositumomab) (Bexxar) ; 阿倫單抗 (alemtuzumab) (Campath) ; 伊莫單抗 (ibritumomab) (Zevalin ; In-111 ; Y-90 Zevalin) ; 吉妥單抗 (gemtuzumab) (Mylotarg) ; 艾庫單抗 (eculizumab) (Soliris) 或德諾單抗 (denosumab) 。

例示 EGFR 抑制劑係包括但不限於吉非替尼 (gefitinib) (Iressa) ; 拉帕替尼 (lapatinib) (Tykerb) ; 西妥昔單抗 (cetuximab) (Erbitux) ; 伊洛提尼 (erlotinib) (Tarceva) ; 潘妥單抗 (panitumumab) (Vectibix) ; PKI-166 ; 卡替提尼 (canertinib) (CI-1033) ; 馬妥單抗 (matuzumab) (Emd7200) 或 EKB-569 。

例示 HER2 抑制劑係包括但不限於曲妥珠單抗 (trastuzumab) (Herceptin) ; 拉帕替尼 (lapatinib) (Tykerb) 或 AC-480 。

組蛋白去乙酰酶抑制劑係包括但不限於伏立諾他 (vorinostat) (Zolinza) 。

例示激素係包括但不限於它莫西芬 (tamoxifen) (Soltamox ; Nolvadex) ; 瑞洛西芬 (raloxifene) (Evista) ; 美皆斯妥 (megestrol) (Megace) ; 柳菩林 (

leuprolide) (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur)
 ; 弗維斯群 (fulvestrant) (Faslodex) ; 列托唑 (letrozole) (Femara) ; 曲普瑞林 (triptorelin) (Trelstar LA; Trelstar Depot) ; 伊西美坦 (exemestane) (Aromasin) ; 戈色瑞林 (goserelin) (Zoladex) ; 比卡魯胺 (bicalutamide) (Casodex) ; 阿那曲唑 (anastrozole) (Arimidex) ; 氟脛甲基睪丸酮 (fluoxymesterone) (Androxy; Halotestin) ; 甲脛基孕酮 (medroxyprogesterone) (Provera; Depo-Provera) ; 雌氮芥 (estramustine) (Emcyt) ; 氟塔醯胺 (flutamide) (Eulexin) ; 托瑞米芬 (toremifene) (Fareston) ; 德革瑞利 (degarelix) (Firmagon) ; 尼魯米特 (nilutamide) (Nilandron) ; 阿巴瑞克 (abarelix) (Plenaxis) ; 或睪內酯 (testolactone) (Teslac) 。

例示分裂抑制劑係包括但不限於太平洋紫杉醇 (paclitaxel) (Taxol; Onxol; Abraxane) ; 多西紫杉醇 (docetaxel) (Taxotere) ; 長春花新鹼 (長春花新鹼 (vincristine)) (Oncovin; Vincasar PFS) ; 長春鹼 (vinblastine) (Velban) ; 伊妥普賽 (etoposide) (Toposar; Etopophos; VePesid) ; 坦尼坡賽 (teniposide) (Vumon) ; 伊沙匹隆 (ixabepilone) (Ixempra) ; 諾可噠唑 (nocodazole) ; 埃博黴素 (epothilone) ; 長春瑞濱 (vinorelbine) (諾維濱 (navelbine)) ; 喜樹鹼 (camptothecin) (CPT) ; 伊利替康 (irinotecan) (

Camptosar) ; 拓撲替康 (topotecan) (Hycamtin) ; 安吡啶 (amsacrine) 或片螺素 D (lamellarin D) (LAM-d) 。

例示 MTOR 抑制劑係包括但不限於依維莫司 (everolimus) (Afinitor) 或西羅莫司 (temsirolimus) (Torisel) ; 雷帕嗚 (rapamune) , 瑞達弗莫司 (ridaforolimus) ; 或 AP23573 。

例示多激酶抑制劑係包括但不限於索沙非尼 (sorafenib) (Nexavar) ; 舒尼替尼 (sunitinib) (Sutent) ; BIBW 2992 ; E7080 ; Zd6474 ; PKC-412 ; 莫替沙尼 (motesanib) ; 或 AP24534 。

例示絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑係包括但不限於如伯托林 (ruboxistaurin) ; 伊瑞/法舒地爾 (eril/easudil) 鹽酸鹽 ; 黃酮吡多 (flavopiridol) ; 西里塞利 (seliciclib) (CYC202 ; Roscovitrine) ; SNS-032 (BMS-387032) ; Pkc412 ; 苔鮮抑素 (bryostatin) ; KAI-9803 ; SF1126 ; VX-680 ; Azd1152 ; Arry-142886 (AZD-6244) ; SCIO-469 ; GW681323 ; CC-401 ; CEP-1347 或 PD 332991 。

例示酪胺酸激酶抑制劑係包括但不限於伊洛提尼 (erlotinib) (Tarceva) ; 吉非替尼 (gefitinib) (Iressa) ; imatinib (Gleevec) ; 索沙非尼 (sorafenib) (Nexavar) ; 舒尼替尼 (sunitinib) (Sutent) ; 曲妥珠單抗 (trastuzumab) (Herceptin) ; 貝伐珠單抗 (bevacizumab) (Avastin) ; 利妥昔單抗 (rituximab) (

Rituxan) ; 拉帕替尼 (lapatinib) (Tykerb) ; 西妥昔單抗 (cetuximab) (Erbix) ; 潘妥單抗 (panitumumab) (Vectibix) ; 依維莫司 (everolimus) (Afinitor) ; 阿倫單抗 (alemtuzumab) (Campath) ; 吉妥單抗 (gemtuzumab) (Mylotarg) ; 西羅莫司 (temsirolimus) (Torisel) ; 帕唑帕尼 (pazopanib) (Votrient) ; 達沙提尼 (dasatinib) (Sprycel) ; 尼洛尼 (nilotinib) (Tasigna) ; 維它列尼 (vatalanib) (Ptk787 ; ZK222584) ; CEP-701 ; SU5614 ; MLN518 ; XL999 ; VX-322 ; Azd0530 ; BMS-354825 ; SKI-606 CP-690 ; AG-490 ; WHI-P154 ; WHI-P131 ; AC-220 ; 或 AMG888。

例示 VEGF/VEGFR 抑制劑係包括但不限於貝伐珠單抗 (bevacizumab) (Avastin) ; 索沙非尼 (sorafenib) (Nexavar) ; 舒尼替尼 (sunitinib) (Sutent) ; 瑞尼如馬 (ranibizumab) ; 哌加他尼 (pegaptanib) ; 或凡得提尼 (vandetinib)。

例示微管標靶藥物係包括但不限於太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 、多西紫杉醇 (docetaxel) 、長春花新鹼 (vincristin) 、長春鹼、諾可噠唑 (nocodazole) 、埃博黴素 (epotHilone) 及諾維濱 (navelbine)。

例示拓模異構酶毒藥係包括但不限於坦尼坡賽 (teniposide) 、伊妥普賽 (etoposide) 、阿得利黴素 (adriamycin) 、喜樹鹼 (camptotHecin) 、道紅鏈絲菌素 (daunorubicin) 、放線菌素 (dactinomycin) 、雙羥蔥

(mitoxantrone) 、 安 吡 啶 (amsacrine) 、 泛 愛 黴 素 (epirubicin) 及 艾 達 魯 比 辛 (idarubicin) 。

例 示 紫 杉 烷 或 紫 杉 烷 衍 生 物 係 包 括 但 不 限 於 太 平 洋 紫 杉 醇 (paclitaxel) 及 多 西 紫 杉 醇 (docetaxol) 。

例 示 一 般 化 療 劑 、 抗 贅 瘤 劑 、 抗 增 生 劑 係 包 括 但 不 限 於 六 甲 蜜 胺 (Hexalen) ； 異 視 網 酸 (isotretinoin) (Accutane ; Amnesteem ; Claravis ; Sotret) ； 視 網 酸 (Vesanoid) ； 阿 扎 胞 苷 (azacitidine) (Vidaza) ； 硼 替 左 米 (bortezomib) (Velcade) 天 冬 胺 酸 酶 (Elspar) ； 左 旋 咪 唑 衍 生 物 (levamisole) (Ergamisol) ； 米 托 坦 (mitotane , Lysodren) ； 甲 基 苄 肼 (procarbazine) (Matulane) ； 培 天 冬 胺 酶 (pegaspargase) (Oncaspar) ； 地 尼 白 介 素 (denileukin diftitox) (Ontak) ； 卟 吩 姆 (porfimer) (Photofrin) ； 阿 地 白 介 素 (aldesleukin) (Proleukin) ； 來 那 度 胺 (lenalidomide) (Revlimid) ； 貝 沙 羅 汀 (bexarotene) (Targretin) ； 沙 利 寶 邁 (thalidomide) (Thalomid) ； 西 羅 莫 司 (temsirolimus) (Torisel) ； 三 氧 化 二 砷 (Trisenox) ； 維 替 泊 芬 (verteporfin) (Visudyne) ； 含 羞 草 鹼 (Leucenol) ； (1M 維 替 泊 芬 (verteporfin) - 0.4 M 5- 氯 -2,4- 二 羥 基 嘧 啶 - 1 M 氧 吡 酸 鉀) 或 洛 伐 他 汀 (lovastatin) 。

另 一 態 樣 中 ， 第 二 種 化 療 劑 可 為 細 胞 介 素 ， 諸 如 G-CSF (粒 細 胞 群 落 刺 激 因 子) 。 另 一 態 樣 中 ， 本 發 明 化 合 物 或 其 醫 藥 上 可 接 受 之 鹽 、 前 藥 、 代 謝 物 、 類 似 物 或 衍 生

物可與放射治療組合投予。放射治療亦可與本發明化合物及另一種化療劑（如本文所述地為多藥劑治療之一部分）組合投予。再另一態樣中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、類似物或衍生物可與標準化學治療組合結合投藥，諸如但不限於 CMF（環磷醯胺、胺甲葉酸（methotrexate）及 5-氟尿嘧啶）、CAF（環磷醯胺、阿得利黴素（adriamycin）及 5-氟尿嘧啶）、AC（阿得利黴素（adriamycin）及環磷醯胺）、FEC（5-氟尿嘧啶、泛愛黴素（epirubicin）及環磷醯胺）、ACT 或 ATC（阿得利黴素（adriamycin）、環磷醯胺及太平洋紫杉醇（paclitaxel））、利妥昔單抗（rituximab）、Xeloda（截瘤達（capecitabine））、順鉑（CDDP）、卡鉑定（carboplatin）、TS-1（維替泊芬（verteporfin））、吉莫司特（gimestat）及歐特司特鉀（otastat potassium），莫耳比 1:0.4:1）、喜樹鹼（camptothecin）-11（CPT-11、伊利替康（irinotecan）或 Camptosar™）或 CMFP（環磷醯胺、胺甲葉酸（methotrexate）、5-氟尿嘧啶及潑尼松（prednisone））。

較佳具體實施態樣中，本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥、代謝物、多晶型物可與酶（諸如受體或非受體激酶）之抑制劑一起投藥。本發明受體及非受體激酶係為例如酪胺酸激酶或絲胺酸/蘇胺酸激酶。本發明激酶抑制劑係為小分子、多核酸、多肽或抗體。

例示激酶抑制劑係包括但不限於貝伐珠單抗（

bevacizumab) (標靶 VEGF)、BIBW 2992 (標靶 EGFR
 及 Erb2)、西妥昔單抗 (cetuximab) /Erbix (標靶
 Erb1)、伊美替尼 (Imatinib) /Gleevec (標靶 Bcr-Abl)
 、曲妥珠單抗 (trastuzumab) (標靶 Erb2)、吉非替尼
 (gefitinib) /Iressa (標靶 EGFR)、瑞尼如馬 (
 ranibizumab) (標靶 VEGF)、哌加他尼 (pegaptanib)
 (標靶 VEGF)、伊洛提尼 (erlotinib) /Tarceva (標靶
 Erb1)、Nilotinib (標靶 Bcr-Abl)、拉帕替尼 (
 lapatinib) (標靶 Erb1 及 Erb2/Her2)、GW-572016/拉帕
 替尼 (lapatinib) 二甲苯磺酸鹽 (標靶 HER2/Erb2)、潘
 妥單抗 (panitumumab) /Vectibix (標靶 EGFR)、凡得提
 尼 (vandetinib) (標靶 RET/VEGFR)、E7080 (多標靶
 包括 RET 及 VEGFR)、Herceptin (標靶 HER2/Erb2)、
 PKI-166 (標靶 EGFR)、卡替提尼 (canertinib) /CI-
 1033 (標靶 EGFR)、舒尼替尼 (sunitinib) /SU-
 11464/Sutent (標靶 EGFR 及 FLT3)、馬妥單抗 (
 matuzumab) /Emd7200 (標靶 EGFR)、EKB-569 (標靶
 EGFR)、Zd6474 (標靶 EGFR 及 VEGFR)、PKC-412 (
 標靶 VEGFR 及 FLT3)、維它列尼 (vatalanib)
 /Ptk787/ZK222584 (標靶 VEGFR)、CEP-701 (標靶 FLT3
)、SU5614 (標靶 FLT3)、MLN518 (標靶 FLT3)、
 XL999 (標靶 FLT3)、VX-322 (標靶 FLT3)、Azd0530
 (標靶 SRC)、BMS-354825 (標靶 SRC)、SKI-606 (標
 靶 SRC)、CP-690 (標靶 JAK)、AG-490 (標靶 JAK)

、 WHI-P154 (標靶 JAK) 、 WHI-P131 (標靶 JAK) 、 索沙非尼 (sorafenib) /Nexavar (標靶 RAF 激酶、 VEGFR-1 、 VEGFR-2 、 VEGFR-3 、 PDGFR- β 、 KIT 、 FLT-3 及 RET) 、 Dasatinib/Sprycel (BCR/ABL 及 Src) 、 AC-220 (標靶 Flt3) 、 AC-480 (標定所有 HER 蛋白質 “ panHER ”) 、 莫替沙尼 (motesanib) 二磷酸鹽 (標靶 VEGF1-3 、 PDGFR 及 c-kit) 、 德諾單抗 (denosumab) (標靶 RANKL , inhibits SRC) 、 AMG888 (標靶 HER3) , 及 AP24534 (多標靶包括 Flt3) 。

例示絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑係包括但不限於雷帕嗚 (rapamune) (標靶 mTOR/FRAP1) 、 Deforolimus (標靶 mTOR) 、 Certican/依維莫司 (everolimus) (標靶 mTOR/FRAP1) 、 AP23573 (標靶 mTOR/FRAP1) 、 Eril/Fasudil 鹽酸鹽 (標靶 RHO) 、 黃酮吡多 (flavopiridol) (標靶 CDK) 、 西里塞利 (seliciclib) /CYC202/Roscovitine (標靶 CDK) 、 SNS-032/BMS-387032 (標靶 CDK) 、 如伯托林 (ruboxistaurin) (標靶 PKC) 、 Pkc412 (標靶 PKC) 、 苔鮮抑素 (bryostatin) (標靶 PKC) 、 KAI-9803 (標靶 PKC) 、 SF1126 (標靶 PI3K) 、 VX-680 (標靶 Aurora 激酶) 、 Azd1152 (標靶 Aurora 激酶) 、 Arry-142886/AZD-6244 (標靶 MAP/MEK) 、 SCIO-469 (標靶 MAP/MEK) 、 GW681323 (標靶 MAP/MEK) 、 CC-401 (標靶 JNK) 、 CEP-1347 (標靶 JNK) 及 PD 332991 (標靶 CDK) 。

4. 醫藥組成物

本發明亦提供醫藥組成物，其包含式 I、II 或 III 化合物且組合有至少一種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

“醫藥組成物”係為含有本發明化合物且為適於投予個體之形式的調配物。於一具體實施態樣中，該醫藥組成物係為散裝或單元劑型。單元劑型係為各種形式包括例如膠囊、IV 袋、錠劑、噴霧氣吸入器上之單泵或小瓶中之任一種。活性成份（例如所揭示化合物或其鹽、水合物、溶劑合物或異構物之調配物）於單元劑量組成物中之量係有效量且視所涉及之特定治療而改變。熟習此技術者應理解有時需視患者年齡及狀況來對劑量進行例行性之改變。劑量亦取決於投藥路徑。預定有各種路徑，包括經口、經肺、直腸、非經腸、經皮、皮下、靜脈內、肌內、腹膜內、吸入、經頰、舌下、胸膜腔內、鞘內、鼻內及諸如此類者。用於局部或經皮投予本發明化合物之劑型係包括粉劑、噴劑、軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。於一具體實施態樣中，活性化合物係於無菌條件下與醫藥上可接受之載劑且與所需之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

本發明所使用之短語“醫藥上可接受之”係意指該等化合物、材料、組成物、載劑及／或劑型在合理醫學判斷範圍內係適合使用於與人類及動物組織接觸，而不會有過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，且有相應

合理之效益/風險比。

“醫藥上可接受之賦形劑”意指賦形劑可使用於製備整體上安全、無毒且在生物上或其他方面皆非不符所需的醫藥組成物，且包括獸醫及人類醫藥用途皆可接受之賦形劑。“醫藥上可接受之賦形劑”使用於說明書及申請專利範圍中時係同時包括一種或一種以上之該賦形劑。

本發明醫藥組成物係調配成可與其預期投藥路徑相容。投藥路徑之實例包括非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下、經口（例如吸入）、經皮（局部），及經黏膜投藥。用於非經腸、皮內或皮下施用之溶液或懸浮液可包括以下組份：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑，諸如苧醇或對羥苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；鉗合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，及用以調整張力之用劑，諸如氯化鈉或葡萄糖。可使用酸或鹼調整 pH，諸如鹽酸或氫氧化鈉。非經腸製劑可封裝於安瓿、丟棄式注射筒或由玻璃或塑料製得之多劑量小瓶中。

本發明化合物或醫藥組成物可依許多目前用於化療之熟知方法投予個體。例如，用於治療癌症時，本發明化合物可直接注射至腫瘤內、注射至血流或或體腔內或或經口攝入或以貼劑經皮膚施加。所選擇之劑量應足以構成有效之治療，但非高至導致令人無法接受之副作用。在治療期間及之後的一段合理時間內，應密切偵測患者之疾病狀況

（例如癌症、初癌、及諸如此類者）及健康狀態。

本發明所使用之術語“治療有效量”係意指藥劑可治療、改善或預防經鑑定疾病或病況或展現可偵測之治療或抑制效果的量。該效果可藉技術界已知之任一檢測方法偵測。對個體之明確有效量係取決於個體體重、尺寸及健康；病況之性質及程度；及針對投藥所選擇之療劑或療劑組合。用於特定情況之治療有效量可藉在臨床人員之技巧及判斷範圍內的例行實驗決定。較佳態樣中，待治療之疾病或病況係為癌症。另一態樣中，待治療之疾病或病況係為細胞增生性病變。

就任一化合物而言，可先以細胞培養檢測（例如贅瘤細胞）或以動物模型（通常為大鼠、小鼠、兔、犬或豬）估計治療有效量。動物模型亦可用於決定適當之濃度範圍及投藥路徑。該等資料隨之可用於決定人類投藥所用之劑量及投藥路徑。可藉由標準醫藥程度以細胞培養或實驗動物決定治療/預防功效及毒性，例如 ED_{50} （在 50% 族羣中治療有效之劑量）及 LD_{50} （有 50% 族群死亡之劑量）。毒性及療效間之劑量係為治療指數，且可表示為 LD_{50}/ED_{50} 之比例。展現高值治療指數之醫藥組成物較佳。劑量可視所採用之劑型、患者敏感性及所採用之投藥路徑而改變。

調整劑量及投藥以提供充分濃度之活性劑或保持所需之藥效。可列入考慮之因素包括疾病狀態之嚴重性、個體之一般健康狀態、個體之年齡、體重及性別、飲食、投藥

時間及頻率、藥物組合、反應敏感性及對治療之耐受性 / 反應。長效型醫藥組成物可每 3 至 4 日、每週投藥，或每兩週一次，視特定調配物之半衰期及清除率而定。

含有本發明活性化合物之醫藥組成物可依一般已知方式製造，例如藉由習用混合、溶解、造粒、製造糖衣錠、研碎、乳化、封包、夾帶或冷凍藥物製程。醫藥組合物可依習用方式使用一或多種醫藥上可接受之載劑（包含有助於將活性化合物加工成醫藥上可使用之製劑的賦形劑及輔劑）調配。當然，適當之調配物係視所選擇之投藥路徑而定。

適於注射使用之醫藥組成物包括無菌水溶液（當係水可溶性時）或分散液，及用於即時製備無菌注射溶液或分散液之無菌粉末。就靜脈內投藥而言，適當之載劑係包括生理食鹽水、抑菌水、Cremophor EL™（BASF, Parsippany, N.J.）或經磷酸鹽緩衝之鹽水（PBS）。在所有情況下，組成物皆必需無菌，且在存有可輕易注射性之意義下應為流體。在製造及儲存條件下必需具安定性，且必需加以保存以對抗微生物（諸如細菌及真菌）之污染作用。該載劑可為溶劑或分散介質，含有例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及諸如此類者）及其適當之混合物。可例如藉由使用塗層諸如卵磷脂、藉由保持所需之粒度（在分散液情況）及利用界面活性劑來保持適當之流動性。可藉各種抗細菌劑及抗真菌劑達成防止微生物之作用，例如，對羥苯甲酸酯、氯丁醇、酚、

抗壞血酸、乙汞硫柳酸鈉及諸如此類者。在許多情況下，較佳係於組成物中包括等張劑，例如糖、多元醇諸如甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉。可藉由在組成物中包括延遲吸收之用劑（例如單硬脂酸鋁及明膠）以達成注射用組成物之長時間吸收。

無菌注射溶液可藉由將所需量之活性化合物連同一種前文列舉之成份或成份之組合物一起摻入適當之溶劑中，隨後（視需要）過濾滅菌而製備。通常，分散液係藉著將活性化合物摻入無菌佐藥內而製備，該無菌佐藥含有基本分散介質及選自前文列舉之其他必需成份。若為用以製備無菌注射溶液之無菌粉末，則製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，自其預先經滅菌過濾之溶液產生活性成份加上任何附加所需成份的粉末。

經口組成物通常包括惰性稀釋劑或可食性醫藥上可接受之載劑。其可封裝於明膠膠囊中或壓製成錠劑。就經口治療投藥之目的而言，活性化合物可與賦形劑摻合，且以錠劑、片錠或膠囊式使用。經口組成物亦可使用流體載劑製備以用為漱口水，其中流體載劑中之化合物係經口施加，且在口中沖洗並吐出或吞下。可包括醫藥上相容之黏合劑及／或佐劑材料作為組成物之一部分。錠劑、丸劑、膠囊、片錠及諸如此類者可含有任一種以下成份或具有類似性質之化合物：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如藻酸、Primogel 或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或 Sterotes

；助流劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、水楊酸甲酯或柳橙調味劑。

就藉由吸入投藥而言，化合物係以噴霧氣噴劑形式自加壓容器或分配器（含有適當之推進劑，例如氣體，諸如二氧化碳）或噴霧器輸送出來。

亦可藉由經黏膜或經皮方式進行全身投藥。就經黏膜或經皮投藥而言，於調配物中使用適於欲滲透之障壁的滲透劑。該種滲透劑係技術界所熟知，且包括例如（就經黏膜投藥而言）清潔劑、膽鹽及梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投藥可經由使用鼻噴劑或栓劑而完成。就經皮投藥而言，活性化合物係調配成技術所熟知之軟膏、油膏、凝膠或乳霜。

活性化合物可使用會保護化合物防止其迅速地自身體消失的醫藥上可接受之載劑製備，諸如控釋調配物，包括植入物及微囊包裝之輸送系統。可使用生物可降解、生物可相容聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯及聚乳酸。熟習此技術者應明瞭該等調配物之製備方法。該等材料亦可自 Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc.購得，亦可使用脂質體懸浮液（包括標定具有針對病毒抗原之單株抗體的受感染細胞之脂質體）作為醫藥上可接受之載劑。此等材料可根據熟習此技術者已知之方法製備，例如美國專利第 4,522,811 號所述。

特佳係調配劑量單元形式之經口或非經腸組成物，以

簡化投藥及劑量均一性。本發明所使用之劑量單元型式係意指適於待治療個體作為單元劑量之物理上不連續的單元；每一單元各含有與所需醫藥載劑結合之預定量的活性化合物，該預定量係經計算以產生所需療效。本發明劑量單元形式之規格係由活性化合物之獨特特徵及欲達到之特定療效而指定或直接取決於該等因素。

在治療應用中，根據本發明所使用之醫藥組成物的劑量在影響所選擇劑量之其他因素中尤其是取決於受藥患者之年齡、體重及臨床狀況、及投予治療之臨床人員或醫生之經驗及判斷。通常，劑量應足以造成腫瘤生長之減緩及較佳之復原，且亦有益地使癌症完全復原。劑量可在約 0.01 毫克/公斤/日至約 5000 毫克/公斤/日範圍內。較佳態樣中，劑量可為約 1 毫克/公斤/日至約 1000 毫克/公斤/日之範圍。於一態樣中，劑量將會在約 0.1 毫克/日至約 50 克/日範圍內；約 0.1 毫克/日至約 25 克/日；約 0.1 毫克/日至約 10 克/日；約 0.1 毫克至約 3 克/日；或約 0.1 毫克至約 1 克/日，為單一、分次或連續劑量（該劑量可針對患者體重（以公斤計）、體表面積（以米²計）及年齡（以年計）調整）。藥劑之有效量係提供臨床人員或其他合格觀察者所注意到之客觀上可辨識的改良。例如，患者之腫瘤復原可參考腫瘤直徑來測量。腫瘤直徑之縮減表示復原。亦可由在停止治療後腫瘤無法復發來表示復原。本發明所使用之術語“劑量有效方式”係意指活性化合物於身體或細胞中產生所需生物效果的量。

該醫藥組成物可連同投藥說明一起包括於容器、包裝或分配器中。

本發明化合物可進一步形成鹽。所有此等形式亦設定為本發明申請專利範圍內所。

本發明所使用之“醫藥上可接受之鹽”係指本發明化合物之衍生物，其中母體化合物係藉由製造其酸或鹼鹽而加以修飾。醫藥上可接受之鹽的實例係包括但不限於鹼性殘基（諸如胺）之無機或有機酸鹽，或酸性殘基（諸如羧酸）之鹼或有機鹽及諸如此類者。該醫藥上可接受之鹽包括習用無毒性鹽，或自例如無毒性無機或有機酸所形成之母體化合物的四級銨鹽。例如，該種習用無毒性鹽係包括但不限於自選自以下之無機及有機酸衍生者：2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸、乙烷二磺酸、1,2-乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖甲酸、葡萄糖酸、穀胺酸、羥基乙酸、乙醇醯基對胺苯肼酸、己基間苯二酚、海巴酸（Hydrabamic）、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘甲酸、羥乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘西酸（napsylic）、硝酸、草酸、亞甲基雙羥萘酸、泛酸、苯基乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、次乙酸、琥珀酸、胺磺酸、磺胺酸、硫酸、單寧酸、酒石酸、甲苯磺酸及常見之胺酸，例如甘胺酸、丙胺酸、苯基丙胺酸、精胺酸等。

醫藥上可接受之鹽的其他實例包括己酸、環戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-伸基 1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、黏康酸及諸如此類者。本發明亦涵蓋當存在母體化合物中之酸性質子被金屬離子（例如鹼金屬離子化、鹼土金屬離子或鋁離子）所置換；或以有機鹼（諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三木甲胺克妥洛（tromethamine）、N-甲基還原葡萄糖胺及諸如此類者配位。

應瞭解醫藥上可接受之鹽的指稱包括同一鹽之如本文所定義溶劑加成形式（溶劑合物）或結晶形式（多晶型）。

本發明化合物亦可製備成酯形式，例如，醫藥上可接受之酯。例如，化合物中羧酸官能基可轉化成其對應之酯，例如甲酯、乙酯或其他酯。而且，化合物中之醇基可轉化成其對應之酯，例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

本發明化合物亦可製備成前藥形式，例如醫藥上可接受之前藥。術語“先前藥物”及“前藥”在本文中可相互交換使用，且係指在體內釋出活性母體藥物之任一化合物。因為已知前藥促進醫藥品之許多所需性質（例如溶解度、生物可利用性、製造等），故本發明化合物可於前藥形式下輸送。因此，預期本發明涵蓋目前申請之化合物的前藥、其輸送方法及含有彼者之組成物。“前藥”係用以包括任何共價鍵結之載劑，當該前藥投予個體時，於體內釋

出本發明活性母體藥物。本發明前藥係藉由修飾存在於化合物中之官能基，使得該修飾經例行操作或於體內切除成為母體化合物而製備。前藥包括其中羥基、胺基、巯基、羧基或羰基係鍵結至任一個可於體內切割以個別形成游離羥基、游離胺基、游離巯基、游離羧基或游離羰基的本發明化合物。

前藥之實例係包括但不限於本發明化合物中羥基官能基之酯類（例如乙酸酯、二烷基胺基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯及苯甲酸酯衍生物）及胺基甲酸酯（例如N,N-二甲基胺基羰基）、羧基官能基之酯類（例如乙基酯、嗎啉乙醇酯）、胺基官能基、肟之N-醯基衍生物（例如N-乙醯基）N-Mannich鹼、Schiff鹼及烯胺酮、酮及醛官能基之縮醛、縮酮及烯醇酯及諸如此類者，參見Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)。

該等化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥係經口、經鼻、經皮、肺部、吸入、經頰、舌下、腹膜內、皮下、肌內、靜脈內、直腸、胸膜腔內、鞘內及非經腸投藥。於一具體實施態樣中，該化合物係經口投藥。熟習此技術者應可確認特定投藥路徑之優點。

採用該等化合物之投藥方案係根據各種因素加以選擇，包括患者之類型、品種、年齡、體重、性別及醫藥狀況；待治療之病況的嚴重性；投藥路徑；患者之腎及肝功能；及所採用之特定化合物或其鹽。一般技術者或獸醫可輕

易決定且開立處方預防、對抗或遏止病況之進展所需的有效量藥物。

用以調配及投予所揭示本發明化合物之技術可參見 *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)。具體實施態樣中，本發明所述化合物及其醫藥上可接受之鹽係使用於醫藥製劑中且與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合。適當之醫藥上可接受之載劑包括惰性固體填料或稀釋劑及無菌之水性或有機溶液。該等化合物會以足以提供在本文所述範圍內之所需劑量的量存在於該醫藥組成物中。

除非另有指示，否則所有百分比及比例皆以重量計。可由不同實施例明瞭本發明之其他特色及優點。所提供之實施例說明可用於施行本發明之不同組份及方法。該等實施例不限制所申請之發明。基於本文揭示，熟習此技術者可識別且採用其他可用以施行本發明之組份及方法。

【實施方式】

實施例 1：化合物 1 之合成

化合物 1 係如一般方法 1 所述般地合成。

實施例 2：化合物 2 之合成

化合物 2 係依一般方法 1 合成，不同處係 2-苯基乙醛用以置換 2,4-二氟苯甲醛。M.p=117-122℃。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.40 (s, 1H), 7.82 (s, 1H)

， 7.56 (s, 1H) ， 7.28-7.25 (m, 4H) ， 7.21-7.15 (m, 1H) ， 7.04 (t, J=7.6Hz, 1H) ， 6.71 (d, J=8.4Hz, 1H) ， 6.53 (t, J=7.6Hz, 1H) ， 6.00 (s, 2H) ， 4.56 (br, 1H) ， 3.61-3.53 (m, 1H) ， 3.46-3.29 (m, 2H) ， 3.16 (t, J=6.4Hz, 1H) ， 3.00-2.93 (m, 1H) ， 2.83-2.76 (m, 3H) 。 LCMS m/e 386 (M+1) 。

實施例 3：化合物 3 之合成

化合物 3 係依一般方法 1 合成，不同處係 2-(2,4-二氯苯基)乙醛用以置換 2,4-二氟苯甲醛。M.p.=123-125 °C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.41 (s, 1H) ， 7.82 (s, 1H) ， 7.57 (d, J=2.4Hz, 2H) ， 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H) ， 7.35 (dd, J=8.0Hz, J'=2.0Hz, 1H) ， 7.03 (t, J=8.4Hz, 1H) ， 6.94 (d, J=6.4Hz, 1H) ， 6.73 (d, 8.0Hz, 1H) ， 6.53 (t, J=7.2Hz, 1H) ， 6.00 (s, 2H) ， 4.56 (br, 1H) ， 3.60-3.51 (m, 1H) ， 3.48-3.42 (m, 1H) ， 3.42-3.28 (m, 1H) ， 3.19 (t, J=14.4Hz, 1H) ， 3.00-2.76 (m, 4H) 。 LCMS m/e 421, 423 (M+1) 。

實施例 4：化合物 4 之合成

化合物 4 係依一般方法 1 合成，不同處係 2,4-二氯苯甲醛用以置換 2,4-二氟苯甲醛而產生淡棕色固體 (161 mg) 。 M.p.=170-174 °C 。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz δ

12.43 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.36-7.23 (dd, J=44, 8Hz, 2H), 7.01 (d, J=7Hz, 1H), 6.94 (t, J=7Hz, 1H), 6.57 (t, J=7Hz, 1H), 6.31 (d, J=8Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.67 (br.s, 1H), 4.53 (dd, J=18, 13Hz, 2H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.91-2.2.89 (m, 1H)。LCMS m/e 440 (M+H)。計算

● $C_{21}H_{19}Cl_2N_7$ 0.61 甲醇。0.76 DMA: C 56.28, H 5.42, N 20.66; 實驗值 C 56.28, H 5.42, N 20.41。

實施例 5：化合物 5 之合成

化合物 5 根據一般方法 1 將 2,4-二氟苯甲醛置換成 3-三氟甲基苯甲醛而製備，產生淡黃色固體 (352 mg)。M.p.= 89-94°C。 ^1H NMR (DMSO) 400 MHz δ 12.44 (s, br, 1H), 7.82 (s, br, 1H), 7.60-7.49 (m, 4H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.54 (m, 2H), 6.02 (br, 2H), 4.70 (m, br, 2H), 4.52 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.35 (m, br.1H), 3.09 (m, br.1H), 2.86 (m, 1H)。LCMS m/e 440 (M+H)。

實施例 6：化合物 6 之合成

化合物 6 根據一般方法 1 將 2,4-二氟苯甲醛置換成 4-氟苯甲醛而製備，產生乳白色固體 (180 mg)。 ^1H NMR (DMSO) 400 MHz δ 12.40 (s, 1H), 7.80 (s, 1H),

7.58 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=5.6$ 及 8.4 Hz , 2H), 7.10 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.56 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.52 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 5.98 (brs, 2H), 4.63 (br, 1H), 4.48 (dd, $J=16\text{ Hz}$ 及 70 Hz , 2H), 3.49 (brd, $J=10.8\text{ Hz}$, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 1H)。LCMS m/e 390 ($M+H$)。

實施例 7：化合物 7 之合成

化合物 7 根據一般方法 1 將 2,4-二氟苯甲醛置換成 3,4-二氯苯甲醛而製備，產生乳白色固體 (220 mg)。 ^1H NMR (DMSO) 400 MHz δ 12.40 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (brd, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.4$, 1H), 7.51 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=2.0\text{ Hz}$ 及 8.0 Hz , 1H), 6.97 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 6.52 (m, 2H), 5.97 (brs, 2H), 4.61 (br, 1H), 4.50 (dd, $J=17.2\text{ Hz}$ 及 67.6 Hz , 2H), 3.52 (dd, $J=2.0\text{ Hz}$, 11.2 Hz , 1H), 3.30 (m, 1H), 3.05 (dd, $J=4.0\text{ Hz}$, 及 15.6 Hz , 1H), 2.83 (m, 1H)。LCMS m/e 441 ($M+H$)。

實施例 8：化合物 8 之合成

化合物 8 係如一般方法 2 所述般地合成。 $M.p.=78-80^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz δ 12.42 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 7.34-7.30 (m

， 2H) ， 7.15-7.10 (m ， 2H) ， 7.00-6.92 (m ， 2H) ， 6.61-6.51 (m ， 2H) ， 6.00 (br.s ， 2H) ， 4.65 (br.s ， 1H) ， 4.61 (d ， J=16.8Hz ， AB 系統之 1H) ， 4.43 (d ， J=16.8Hz ， AB 系統之 1H) ， 3.52 (d ， J=9.8Hz ， 1H) ， 3.35-3.27 (m ， 1H) ， 3.05 (dd ， J=15.3 ， 3.5Hz ， 1H) ， 2.85 (dd ， J=15.3 ， 10.6Hz ， 1H) 。 LCMS m/e 390 (M+H) 。 計算 $C_{21}H_{20}N_7F$ 0.52 水 。 0.55 DMA: C 62.38 ， H 5.86 ， N 23.67 ； 實驗值 C 62.37 ， H 5.93 ， N 23.67 。

實施例 9：化合物 9 之合成

化合物 9 係根據一般方法 2 將 (S) -2-羥基-2-苯基-N- ((S) -1,2,3,4-四氫喹啉-3-基) 乙醯胺置換成 (S) -2-羥基-2-苯基-N- ((R) -1,2,3,4-四氫喹啉-3-基) 乙醯胺而製備。製得 (R) -N4- (1- (4-氟苄基) -1,2,3,4-四氫喹啉-3-基) -1H-吡啶並 [3,4-d]嘧啶-4,6-二胺之淡黃色粉末 (65 mg) 。 M.p.=140-143 °C 。 ^1H NMR (DMSO- d_6) 400 MHz δ 12.42 (s ， 1H) ， 7.83 (s ， 1H) ， 7.60 (d ， J=6.3Hz ， 1H) ， 7.34-7.30 (m ， 2H) ， 7.15-7.10 (m ， 2H) ， 7.00-6.92 (m ， 2H) ， 6.61-6.51 (m ， 2H) ， 6.00 (br.s ， 2H) ， 4.65 (br.s ， 1H) ， 4.61 (d ， J=16.8Hz ， AB 系統之 1H) ， 4.43 (d ， J=16.8Hz ， AB 系統之 1H) ， 3.52 (d ， J=9.8Hz ， 1H) ， 3.35-3.27 (m ， 1H) ， 3.05 (dd ， J=15.3 ， 3.5Hz ， 1H) ， 2.85 (dd ， J=15.3 ， 10.6Hz ， 1H) 。 LCMS m/e 390 (M+H) 。

實施例 10：化合物 10 之合成

化合物 10 係如一般方法 3 所述般地合成。¹H NMR (DMSO) 400 MHz δ 12.52 (s, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.27 (dd, J=2.0Hz 及 8.4Hz, 1H), 7.13 (brs, 1H), 6.98 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.94 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.55 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.0 (brs, 2H), 5.48 (br, 1H), 4.51 (dd, J=17.2Hz 及 58.0Hz, 2H), 3.59 (t, J=10.4Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (m, 1H)。LCMS m/e 455 (M+H)。

實施例 11：化合物 11 之合成

化合物 11 係如一般方法 4 所述般地合成。M.p.= 88-92 °C。¹H NMR (DMSO) 400 MHz δ 12.39 (s, 1H), 7.80 (s, br, 1H), 7.64 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.69 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.66 (s, br, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.14 (dd, J=5.6 及 10.0Hz, 1H), 2.88 (m, 1H)。LCMS m/e 358 (M+H)。

實施例 12：化合物 12 之合成

化合物 12 係如一般方法 5 所述般地合成。M.p.=155-164 °C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.39 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.04 (td, $J=7.6\text{Hz}$, $J'=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (br, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.27 (dd, $J=16.4\text{Hz}$, $J'=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.93 (dd, $J=16.4\text{Hz}$, $J'=6.4\text{Hz}$, 1H)。LCMS m/e 386 (M+1)。

實施例 13：化合物 13 之合成

化合物 13 係使用方法 5 藉由將苯甲醯氯置換成 2,4-二氯苯甲醯氯而製備。M.p.=165-173 °C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 60 °C, 400 MHz) δ 12.31 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (br, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.11 (br, 2H), 5.72 (br, 2H), 4.57 (br, 1H), 3.76 (br, 2H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H)。LCMS m/e 454, 456 (M+1)。

實施例 14：化合物 14 之合成

化合物 14 係如一般方法 6 所述般地合成。M.p.=153-163 °C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.45 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55-7.69 (m, 1H), 7.65 (dd,

$J=8.0\text{ Hz}$, $J'=2.0\text{ Hz}$, 1H) , 7.22 (dd , $J=6.8\text{ Hz}$, $J'=1.6\text{ Hz}$, 1H) , 7.17 (d , $J=8.0\text{ Hz}$, 1H) , 7.13-7.04 (m , 2H) , 5.95 (s , 2H) , 4.51 (m , 1H) , 4.20 (dd , $J=12.4\text{ Hz}$, $J'=4.0\text{ Hz}$, 1H) , 3.71 (dd , $J=12.4\text{ Hz}$, $J'=9.2\text{ Hz}$, 1H) , 3.17 (dd , $J=16.8\text{ Hz}$, $J'=5.6\text{ Hz}$, 1H) , 2.82 (dd , $J=16.4\text{ Hz}$, $J'=8.8\text{ Hz}$, 1H) 。 LCMS m/e 492 ($M+1$) 。

實施例 15 化合物 15 至 78 之合成

根據一般方法 7 藉由置換成適當之磺醯氯以製備化合物 15 至 78 。

實施例 16 化合物 79 至 105 之合成

根據一般方法 8 藉由置換成適當之醯基氯以製備化合物 79 至 105 。

實施例 17 化合物 106 至 120 之合成

根據一般方法 9 藉由置換成適當之異氰酸酯以製備化合物 106 至 120 。

實施例 18 化合物 121 至 164 之合成

根據一般方法 10 製備化合物 121 至 164 。

實施例 19 化合物 165 至 187 之合成

化合物 165 至 187 係根據一般方法 11 藉由將苯磺醯氯置換成適當之磺醯氯而製備。

實施例 20 化合物 188 至 221 之合成

化合物 188 至 221 係根據一般方法 12 藉由將 4-硝基苯-1-磺醯氯置換成 3-硝基苯-1-磺醯氯且／或將異氰酸根基苯置換成適當之異氰酸酯而製備。

實施例 21 化合物 222 之合成

化合物 222 係根據一般方法 12 藉由將異氰酸根基苯置換成 1-氯-4-異氰酸根基-2-(三氟甲基)苯而合成。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 9.34 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72-7.51 (m, 5H), 7.31-7.14 (m, 2H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.92 (dd, J=5.1, 9.0Hz, 1H), 3.08 (dd, J=5.4, 9.0Hz, 1H), 2.78 (dd, J=2.2, 7.1Hz, 1H), MS [M+H] 658.47.

實施例 22 化合物 223 之合成

化合物 223 係根據一般方法 12 藉由將 4-硝基苯-1-磺醯氯置換成 3-硝基苯-1-磺醯氯且將異氰酸根基苯置換成 1-氯-4-異氰酸根基-2-(三氟甲基)苯而合成。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 9.89 (d, J=13.7Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72-7.35 (m, 3H)

， 7.31-7.02 (m , 3H) ， 4.60-4.48 (m , 1H) ， 4.16-4.06 (m , 1H) ， 3.98-3.86 (m , 1H) ， 3.18-3.04 (m , 1H) ， 2.85-2.75 (m , 1H) ， MS [M+H] 658.47 。

實施例 23 化合物 200 之合成

化合物 200 係根據一般方法 12 藉由將 4-硝基苯-1-磺醯氯置換成 3-硝基苯-1-磺醯氯而合成。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 9.71 (s , 1H) ， 9.33 (s , 1H) ， 9.31 (d , J=7.5 Hz , 1H) ， 8.38 (s , 1H) ， 7.65-7.51 (m , 2H) ， 7.50-7.36 (m , 1H) ， 7.30-7.05 (m , 4H) ， 6.96 (t , J=6.8 Hz , 1H) ， 4.60-4.48 (m , 1H) ， 4.19-4.08 (m , 1H) ， 3.75 (dd , J=3.1 , 9.0 Hz , 1H) ， 3.02-2.94 (m , 1H) ， 2.72-2.60 (m , 1H) ， MS [M+H] 556.54。

實施例 24 化合物 224 之合成

化合物 224 係根據一般方法 1 合成，不同處係使用聯苯-3-甲醛以置換 2,4-二氟苯甲醛。M.p=128-132 °C 。¹H NMR (DMSO-d₆ , 400 MHz) δ 12.43 (s , 1H) ， 7.83 (s , 1H) ， 7.59-7.30 (m , 11H) ， 6.98 (s , 2H) ， 6.65 (s , 1H) ， 6.54 (s , 1H) ， 5.97 (s , 2H) ， 4.68-4.5 (m , 3H) ， 3.57 (s , 1H) ， 1.96 (s , 2H) 。 LCMS m/e 448 (M+1) 。

實施例 25：本發明所述之酶檢測係根據以下方法自市售試劑進行。於一非限制實例中，使用螢光 ELISA 檢

測以如本發明所述般地識別 FGFR2 激酶抑制劑並描述其特徵。此種異源檢測採用作為受質之具有酪胺酸功能區域之生物素化胜肽及抗磷酸酪胺酸抗體以測量受質之磷酸化。藉由依序將試驗化合物 $37\ \mu\text{M}$ Pyk2 受質 (Midwest Biotech, Cat. # MBT2383), $12.5\ \mu\text{M}$ ATP (Roche, Cat. # 11 140 965 001) 及 $0.5\ \mu\text{M}$ FGFR2 酶 (Millipore, Cat. # 14-742) 添加至非結合聚丙烯 V-孔板而起始反應。所有試劑皆處於由以下組份組成之檢測緩衝劑中: $50\ \text{mM}$ Tris-HCL, $0.02\ \text{mg/ml}$ BSA, $10\ \text{mM}$ MgCl_2 , $0.1\ \text{mM}$ Na_3VO_4 , $1\ \text{mM}$ EGTA, $75\ \mu\text{M}$ ATP, 0.01% NP-40, $2\ \text{mM}$ DTT 及 10% 甘油。將反應培育 60 分鐘。隨著反應之進行, FGFR2 將胜肽中之酪胺酸加以磷酸化。隨後將反應混合物移至經封端而塗覆卵白素之 Nunc Maxisorb 板 (塗覆 $100\ \text{ng}$ 得自 Pierce 之卵白素 (Cat. # 15-124) /孔), 使其捕集生物素化胜肽。於室溫捕集胜肽歷經 30 分鐘, 此期間持續進行胜肽之磷酸化。藉 TBST 洗滌塗覆卵白素之板 6 次, 以停止反應。藉由將抗磷酸酪胺酸抗體 (Cell Signaling, Cat. # 9411, 稀釋 1:3000) 添加至塗覆卵白素之板, 以偵測經磷酸化胜肽。藉以 TBST 洗滌塗覆卵白素之板 6 次, 以移除未結合抗磷酸酪胺酸抗體。使用鹼性磷酸酶標記羊抗鼠抗體 (Pierce, Cat. # 31320, 稀釋 1:4000) 進行二次偵測歷經一小時。藉以 TBST 洗滌塗覆卵白素之板 6 次以移除未結合之二次抗體。藉著在塗覆卵白素之板添加 Promega Attophos 受質 (Promega, Cat. # S1000,

稀釋 = 6 mg/10 ml) (此受質由鹼性磷酸酶脫磷酸化時，在以波長 400 nm 之信號激發時放射 595 nm 波長之螢光信號) 以起始螢光讀取。595 nm 信號之讀取係於 Perkin Elmer Envision 系統上完成。防止 FGFR2 將胜肽磷酸化之化合物造成較低之螢光信號。595 nm 螢光信號係直接與 FGFR2 活性成比例。因此，FGFR2 因化合物所致之抑制係藉由 595 nm 螢光信號之減低來偵測。特定之本發明化合物的數據係列示於表 3。

實施例 26：細胞保持於 37°C，5% CO₂ 於補充 1 % 胎牛血清、青黴素/鏈黴素及 fungizone (Invitrogen) 之 DMEM 培養基中。於 3000/孔下將細胞接種至 96 孔組織培養板內並於 37°C 培育 18 小時。將試驗化合物溶解並於 DMSO 中稀釋至 300X，隨後於 DMEM 中進一步稀釋 1:40，隨後添加至細胞 (1:7.5 稀釋)。細胞以試驗化合物培育 72 小時，之後以四唑鎢化合物 (3- (4,5-二甲基噻唑-2-基) -5- (3-羧基甲氧基苯基) -2- (4-磺基苯基) -2H-四唑鎢，內鹽；MTS) 及電子偶聯試劑菲吡甲硫酸酯 (PMS) 培育 4 小時。MTS 被細胞中脫氫酶化學還原成甲臍。此檢測中化合物抑制細胞生長之能力係與在代謝活性細胞中發現之脫氫酶活性降低有關。甲臍吸光度之測量值係使用 ENVISION™ (Perkin Elmer) 微量板讀取器於 492 nm 評估。所計算 IC₅₀ 值係為造成吸光度降低 50% 之化合物濃度。本發明化合物抑制各種癌細胞之生長。特定本發明化合物之數據係顯示於表 2。A = >79% 抑制，B = >50 至

201036614

79 % 抑 制 ， C = < 5 0 % 抑 制 。

表 2

化合物 編號	MS [M+H]	DLD-1 MTS 72hr, 於10 μ M	KATO III MTS 72hr, 於10 μ M	MDA-MB- 231 MTS 72hr, 於10 μ M	NCI-H1299 MTS 72 hr, 於 10 μ M	PACA-2 MTS 72hr, 於10 μ M
1	408	A	A	C	B	B
2	386	B	B	C	B	C
3	423	A	A	A	A	A
4	440	A	A	A	A	A
5	440	C	B	C	C	C
6	390	A	A	A	A	A
7	441	A	A	A	A	A
8	390	A	A	C	C	C
9	390	B	A	C	B	B
10	455	C	B	C	C	C
11	358	C	C	C	C	C
12	386	C	C	C	C	C
13	456	C	C	C	C	C
14	492	C	B	C	C	C
15	441	A	A	A	A	A
16	498	B	B	C	C	B
17	480	C	C	C	C	C
18	440	C	C	C	C	C
19	490	C	C	C	C	C
20	440	C	C	C	C	C
21	436	A	A	B	C	A
22	436	C	C	C	C	C
23	428	C	C	C	C	C
24	452	C	A	C	C	C
25	422	C	C	C	C	C
26	456	A	A	B	C	A
27	514	A	A	A	B	A
28	473	C	C	C	C	C
29	360	C	C	C	C	C
30	447	C	C	C	C	C
31	472	C	A	C	C	C
32	491	B	A	C	C	C
33	478	B	B	B	C	A
34	472	C	C	C	C	C
35	456	C	C	C	C	C
36	491	C	B	C	C	C
37	501	C	C	C	C	C
38	426	C	C	C	C	C
39	491	C	B	C	C	C
40	479	C	C	C	C	C
41	501	C	A	C	C	C
42	452	C	B	C	C	C
43	474	A	A	A	A	A
44	490	C	C	C	C	C
45	440	C	C	C	C	C
46	458	C	C	C	C	C
47	458	C	C	C	C	C
48	464	A	B	A	C	A
49	465					
50	512	B	B	C	C	B
51	478	C	B	C	C	B

52	456	C	C	C	C	C
53	474	C	C	C	C	C
54	426	C	C	C	C	C
55	458	A	B	B	C	A
56	464	C	C	C	C	C
57	491	C	C	C	C	C
58	458	C	C	C	C	C
59	450	C	C	C	C	C
60	528	C	C	C	C	C
61	492	C	C	C	C	C
62	519	C	C	C	C	C
63	528	B	A	C	B	B
64	515	C	C	C	C	C
65	516	B	A	B	B	A
66	524	C	C	C	C	C
67	428	C	C	C	C	C
68	506	C	C	C	C	C
69	528	A	A	A	A	A
70	506	C	B	C	C	C
71	528	A	A	A	B	A
72	494	A	A	B	C	A
73	508	C	C	C	C	C
74	524	C	C	C	C	C
75	533	A	A	A	B	A
76	480	C	C	C	C	B
77	544	C	B	C	C	C
78	474	C	C	C	C	C
79	392	A	A	B	C	A
80	350	C	C	C	C	C
81	465	B	A	A	C	B
82	400	C	C	C	C	C
83	453	C	C	C	C	C
84	392	C	C	C	C	C
85	416	C	C	C	C	C
86	422	C	C	C	C	C
87	400	C	C	C	C	C
88	470	B	C	C	C	C
89	440	C	C	C	C	C
90	455	A	A	A	A	A
91	440	B	A	A	C	A
92	440	A	A	A	B	A
93	450	C	C	C	C	C
94	380	C	C	C	C	C
95	460	C	C	C	C	C
96	406	C	C	C	C	C
97	472	B	B	B	C	C
98	450	C	C	C	C	C
99	438	C	C	C	C	C
100	472	C	C	C	C	C
101	430	A	C	B	C	C
102	424	C	C	C	C	C
103	364	A	A	A	A	A
104	456	C	C	C	C	C
105	460	C	C	C	C	C
106	463	C	C	C	C	C
107	429	C	C	C	C	C
108	487	C	C	C	C	C
109	489	C	C	C	C	C

110	429	C	C	C	C	C
111	429	C	C	C	C	C
112	485	C	C	C	C	C
113	460	A	A	A	A	A
114	473	A	C	C	C	C
115	433	C	C	C	C	C
116	459	C	C	C	C	C
117	469	C	C	C	C	C
118	435	C	C	C	C	C
119	459	A	A	A	A	A
120	455	A	A	B	C	A
121	432	C	A	C	C	C
122	386	C	B	C	C	B
123	432	C	C	C	C	C
124	408					
125	372	C	C	C	C	C
126	406	C	B	C	C	B
127	402	C	B	C	C	B
128	390	C	B	C	C	B
129	386	C	B	C	C	C
130	400	C	C	C	C	C
131	428	C	C	C	C	C
132	402	C	C	C	C	C
133	423	C	C	C	C	C
134	400	A	A	C	C	B
135	404	A	A	B	B	A
136	454	A	A	C	C	C
137	420	A	A	A	A	A
138	415	C	C	C	C	C
139	450	A	A	C	C	B
140	424	A	A	A	B	A
141	420	A	A	A	A	A
142	420	C	B	C	C	A
143	449	C	C	C	C	C
144	480	A	A	A	A	A
145	397	A	A	A	A	A
146	420	A	A	A	B	A
147	456	A	A	B	C	A
148	400	A	A	B	B	A
149	464	A	B	C	C	C
150	408	A	B	C	C	A
151	514	A	A	C	C	A
152	546	A	B	B	C	C
153	494	B	B	C	C	C
154	532	A	A	B	B	B
155	478	A	A	A	A	A
156	508	B	C	C	C	C
157	482	C	B	C	C	C
158	478	A	A	B	C	A
159	466	C	C	C	C	C
160	508	A	A	C	C	A
161	466	C	C	C	C	C
162	486	C	C	C	C	C
163	474	A	A	A	A	A
164	498	B	B	C	C	C
165	609	C	C	C	C	C
166	551	C	C	C	C	C
167	557	C	C	C	C	C

168	565	C	C	C	C	C
169	569	C	C	C	C	C
170	653	C	A	A	C	B
171	585	C	C	C	C	C
172	579	C	C	C	C	C
173	593	C	C	C	C	C
174	619	B	B	C	C	B
175	581	C	C	C	C	C
176	611	C	C	C	C	C
177	564	C	C	C	C	C
178	593					
179	619	B	B	C	C	C
180	576	C	C	C	C	C
181	603	C	C	C	C	B
182	587	C	C	C	C	C
183	569	C	C	C	C	C
184	579	C	C	C	C	C
185	635	C	C	C	C	C
186	619	C	C	C	C	C
187	635	B	B	C	C	B
188	739	A	A	A	A	A
189	721	A	A	A	A	A
190	705	C	C	C	C	C
191	689	C	C	C	C	C
192	725	A	A	A	A	A
193	711	B	A	B	A	A
194	707	A	A	A	A	A
195	685	A	A	A	C	A
196	757	A	A	A	B	A
197	757	A	A	A	A	A
198	759	A	A	C	A	C
199	739	A	A	A	A	A
200	671	C	C	C	C	C
201	705	A	A	A	A	A
202	759	A	A	A	B	A
203	707	C	C	C	C	B
204	757	C	C	C	C	B
205	685	B	A	B	C	A
206	786	C	B	C	C	B
207	707	A	A	A	A	A
208	740	C	C	C	C	B
209	739	A	A	A	A	A
210	685	C	C	C	C	C
211	740	A	A	A	A	A
212	721	A	A	A	A	A
213	685	C	A	C	C	B
214	711	A	A	A	B	A
215	689	B	B	B	C	B
215	705	A	A	A	B	A
217	757	A	A	A	A	A
218	719	A	A	A	A	A
219	689	A	A	A	A	A
220	756	A	A	A	A	A
221	723	A	A	A	A	A
222	658	A	A	A	A	A
223	658	A	A	A	A	A
224	448	A	A	C	A	A
225	556	A	A	A	A	A

表 3

化合物編號	FGFR2 (N549H), IC50, (μM)
1	1.81
2	0.17
3	7.83
4	3.06
5	10.7
6	0.90
7	3.97
8	11
9	0.22
10	1.55
11	2.08
12	21
13	17.9
14	0.23
15	>30
17	15.28
18	0.37
19	1.18
23	2.58
25	0.34
26	0.03
28	21.5
31	3.35
33	>30
37	3.6
39	0.88
40	>30
42	15.9
43	0.27
45	0.38
47	0.39
48	17.2
50	>30
51	3.85
52	1.2
53	0.41
54	>30
55	0.19
56	>30
58	13
121	>30
122	1.67
123	>30
124	1.33
125	17.17
126	1.19
127	11.03
128	2.23
129	16.17
131	>30
132	22.33
222	>0.3
224	19.35

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98145887

※申請日：98 年 12 月 30 日

※IPC 分類：

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

經取代之 1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物

Substituted 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6-amine compounds

二、中文發明摘要：

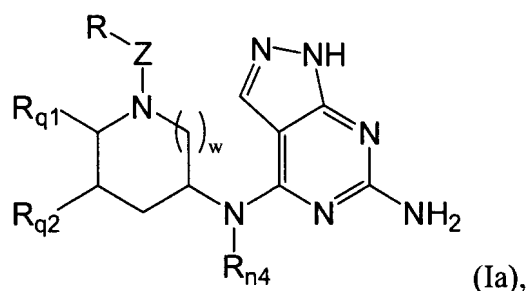
本發明係有關經取代之 1H-吡唑並-[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物及合成此等化合物之方法。本發明亦有關含有經取代之 1H-吡唑並-[3,4-d]嘧啶-6-胺化合物之醫藥組成物，及藉由將此等化合物及醫藥組成物投予有需要之個體以治療細胞增生性病徵諸如癌症的方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to substituted 1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidine-6-amine compounds and methods of synthesizing these compounds. The present invention also relates to pharmaceutical compositions containing substituted 1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidine-6-amine compounds and methods of treating cell proliferative disorders, such as cancer, by administering these compounds and pharmaceutical compositions to subjects in need thereof.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式 Ia 之化合物：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中：

R_{n4} 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{q1} 係為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

R_{q2} 係為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基，

或 R_{q1} 及 R_{q2} 連同其所連接之原子一起形成 5 員或 6 員環，其中該環係視情況地為不飽和的且視情況地含有 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子，且視情況地經取代；

Z 係為 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_1-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR_1-$ 或一鍵；

R_1 係為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；

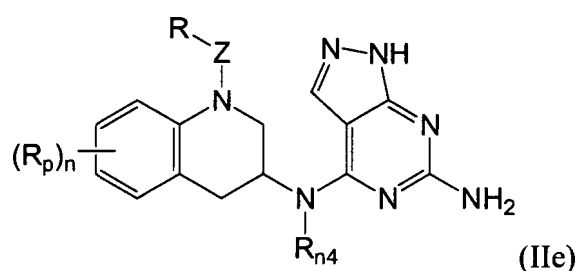
R 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳氧基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環、 $-C(O)R_2$ 、 $-C(O)OR_2$ 、 $-C(O)NR_2R_2'$ 、 $-NR_2R_2'$ 、 $-NR_2'C(O)R_2$ 或 $-NR_2'C(O)OR_2$ ；

R_2 及 R_2' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、未經取代或經取代 C_6-C_{10} 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、未經取代或經取代 C_3-C_{10} 碳環或包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜環；

m 係為 0、1、2、3 或 4，且

w 係為 1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式 IIe：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中

R_p 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、羥基、鹵素、氰基、硝基、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-NR_3'C(O)R_3$ 或 $-NR_3'C(O)OR_3$ ；

R_3 及 R_3' 各係獨立地為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；且

n 係為 0、1、2、3 或 4。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R_{n4} 係為 H 且 n 係為 0。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R 係未經

取代或經取代苯基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自羥基、鹵素、硝基、氰基、未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基、未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷氧基、未經取代或經取代芳氧基、未經取代或經取代 C₆-C₁₀ 芳基、包含一或兩個 5 員或 6 員環及 1 至 4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的未經取代或經取代雜芳基、-T₂-Q₂、-OR₄、-C(O)R₆、
-C(O)OR₆、-C(O)NR₆R₆'、-S(O)₂R₆、-S(O)₂NR₆R₆'、-NHC(O)R₆、-NHC(O)OR₆ 及 -NHC(O)NR₆R₆'，其中：

T₂ 係為一鍵或未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基鏈結基；

Q₂ 係為 -C(O)R₅ 或 -C(O)OR₅；

R₅ 係為 H 或未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基；

R₄ 係未經取代或經取代 C₆-C₁₀ 芳基、未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基或未經取代或經取代 C₃-C₁₀ 碳環；

R₆ 及 R₆' 各係獨立地為 H、未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基、未經取代或經取代 C₆-C₁₅ 芳基或 -T₃-Q₃；

T₃ 係為一鍵或未經取代或經取代 C₁-C₆ 烷基鏈結基；且

Q₃ 係未經取代或經取代 C₆-C₁₀ 芳基。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 Z 係為 -(CH₂)_m-。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 m 係為 1 或 2。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中該鹵素係選自氟、氯及溴。

10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中該未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基係選自甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基。

11. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中該未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基係為甲氧基。

12. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R 係為經兩個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素、氰基、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基及未經取代或經取代 C_1-C_6 烷氧基。

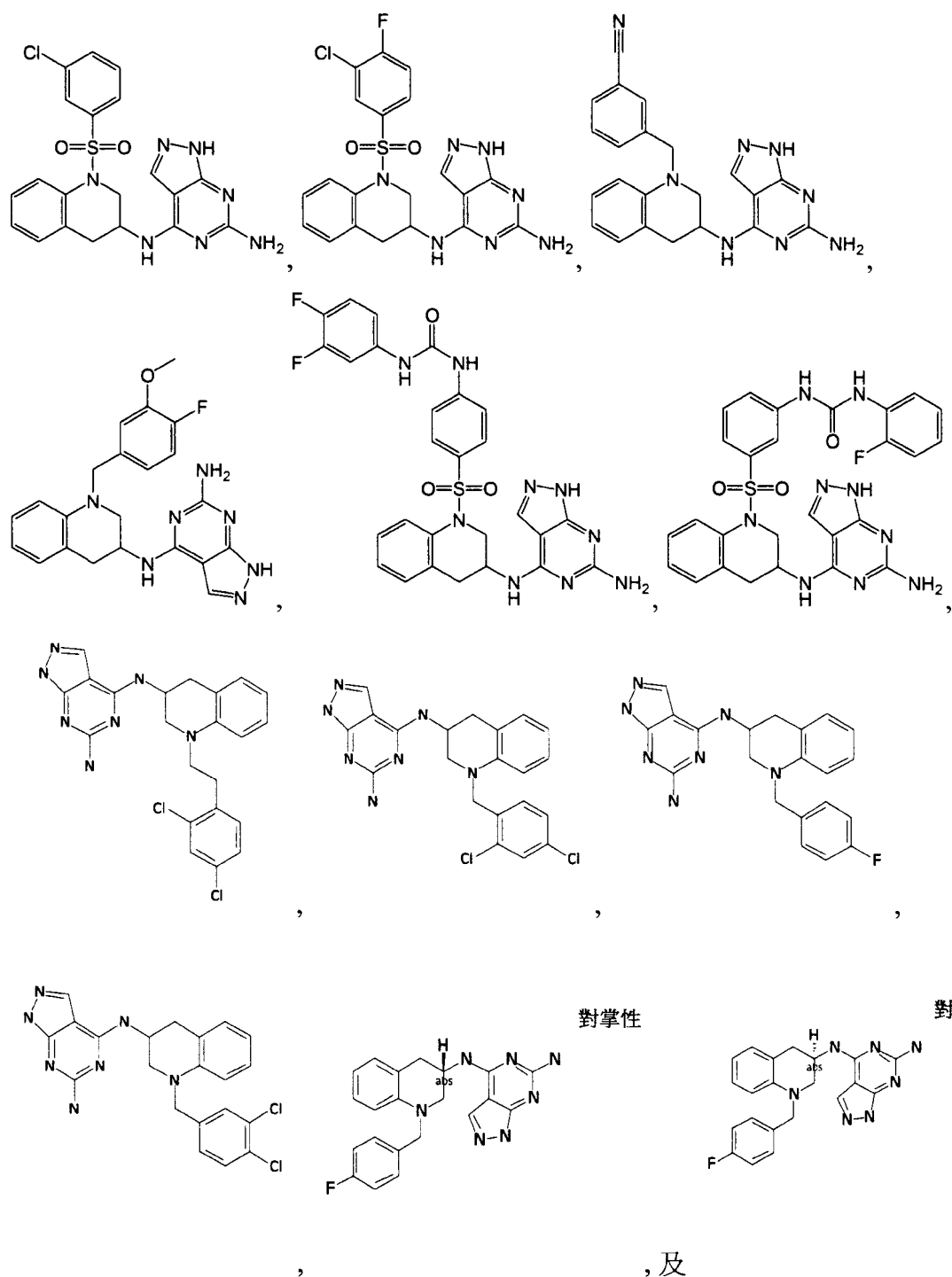
13. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 Z 係為 $-S(O)_2-$ 。

14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自鹵素、未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基及 $-NHC(O)NR_6R_6'$ ，其中 R_6' 係為 H 且 R_6 係未經取代或經取代苯基。

15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中該鹵素係選自氟、氯及溴。

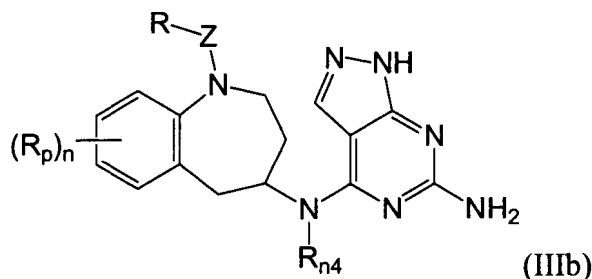
16. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R_6 係為經一或多個基團所取代之苯基，每個取代基各可相同或相異，且係選自甲基、三氟甲基、氯、氟、溴及氰基。

17. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其係選自：



及其鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式 IIIb：



或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中

R_p 係未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基、羥基、鹵素、氰基、硝基、 $-C(O)R_3$ 、 $-C(O)OR_3$ 、 $-NR_3R_3'$ 、 $-NR_3'C(O)R_3$ 或 $-NR_3'C(O)OR_3$ ；

R_3 及 R_3' 各係獨立地為 H 或未經取代或經取代 C_1-C_6 烷基；且

n 係為 0、1、2、3 或 4。

19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物，其中 R_{n4} 係為 H 且 n 係為 0。

20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，其中該化合物係選自表 1 化合物。

21. 一種醫藥組成物，其包含治療有效量如申請專利範圍第 1 或 20 項之化合物，或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

22. 一種用於治療細胞增生性病徵之醫藥組成物，其包含治療有效量如申請專利範圍第 1 或 20 項之化合物，或其鹽、溶劑合物、水合物或前藥，及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

23. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其中該細胞增生性病徵係為癌前病況。

24. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其中該細胞增生性病徵係為血液腫瘤或癌腫。

25. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其中該細胞增生性病徵係為固體腫瘤。

26. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其中該細胞增生性病徵係為癌症。

27. 如申請專利範圍第 26 項之醫藥組成物，其中該癌症係為肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸癌、乳癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、子宮頸癌、腦、胃癌、膀胱癌、子宮內膜癌、子宮癌、腸癌、肝癌、慢性骨髓性白血病、黑色素瘤、卵巢癌、與轉移有關之腎細胞癌（RCC）、肺泡柔軟部分之肉瘤（ASPS）、透亮細胞肉瘤（CCS）或肝細胞癌。

28. 如申請專利範圍第 26 項之醫藥組成物，其中該癌症係為轉移性癌症。

29. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其中該個體係為人類。

30. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其進一步包含投予治療有效量之第二種抗增生劑。

31. 如申請專利範圍第 30 項之醫藥組成物，其中該第二種抗增生劑係為激酶抑制劑、烷基化劑、抗生素、抗新陳代謝劑、解毒劑、干擾劑、多株或單株抗體、HER2 抑制劑、組蛋白去乙酰酶抑制劑、荷爾蒙、有絲分裂抑制劑、MTOR 抑制劑、紫杉烷或紫杉烷衍生物、芳香酶抑制

劑、蒽環類藥（anthracycline）、微管標靶藥物、拓撲異構酶毒性藥物或胞嘧啶核苷類似物藥物。

32. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其進一步包含投予放射線治療。

四、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

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：(Ia)

