

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94105970

※申請日期：94.3.1

※IPC 分類：C07D^{401/14}, ^{403/14}, ^{403/04}

Ab1K^{31/501}, ^{31/506}, Ab1P^{35/00}

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎之 4-苯并咪唑-2-基嗒咩-3-酮衍生物類

NOVEL 4-BENZIMIDAZOL-2-YLPYRIDAZIN-3-ONE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

阿凡提斯藥品法國公司

AVENTIS PHARMA S.A.

代表人：(中文/英文)

馬迦烈/LE PENNEC, MAGALI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國安東尼市雷蒙德亞諾街 20 號

20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, France

國籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

三、發明人：(共 9 人)

姓名：(中文/英文)

1. 賀德/HOELDER, SWEN

2. 蘇卡爾/SCHOENAFINGER, KARL

3. 魏威廉/WILL, DAVID WILLIAM

4. 馬特/MATTER, HANS

5. 慕勒爾/MUELLER, GUENTHER

6. 柯布耳/COMBEAU, CECILE

7. 戴絲丁/DELAISI, CHRISTINE

8.史麥特/STEINMETZ, ANKE

9.沙索恩/SASSOON, INGRID

國 籍：(中文/英文)

1.~2.及 4.~5.及 8.均為德國/Germany

3.英國/U.K.

6.~7.及 9.均為法國/France

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2004 年 03 月 02 日；102004010207.4

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

8.史麥特/STEINMETZ, ANKE

9.沙索恩/SASSOON, INGRID

國 籍：(中文/英文)

1.~2.及 4.~5.及 8.均為德國/Germany

3.英國/U.K.

6.~7.及 9.均為法國/France

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2004 年 03 月 02 日；102004010207.4

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

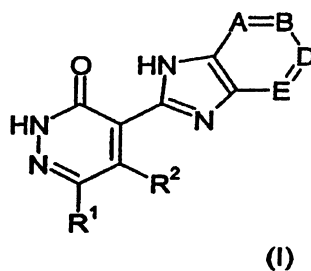
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於通式(I)之化合物，其取代基 A、B、D、E、R¹ 和 R² 之定義詳述於下文，以及係關於其生理上可忍受鹽類、製備這些化合物的方法及其作為藥物的用途。



這些化合物係激酶抑制劑，特別指週期素依賴性激酶 2(CDK2 激酶)抑制劑。

【先前技術】

從文獻中已知在如癌症的腫瘤疾病中，治療該疾病和抑制 CDK2 之間具有關聯性。有許多化合物可供應用，其可用於 CDK2 和/或其他週期素依賴性激酶如 CDK4 或 CDK6 的抑制劑(M.H.Lee 等人，癌症和移轉的評論 22(2003)，435~449；A.Huwe 等人，Angew. Chem. Int.編輯 42(2003)，2122~2138；WO 03/028721)。

因此，國際專利申請案 PCT/EP 03/12949 中揭示適合使用嗒吡酮(pyridazinone)衍生物抑制 CDK2。其所述之嗒吡酮衍生物和本發明化合物之不同在於，嗒吡酮之第 4 位置具經由醯胺碳原子及經由醯胺氮原子鏈結至鹼性嗒吡

酮的醯胺取代基取代一苯并咪唑殘基(或其一衍生物)。

此外，述於文獻中的許多嗒吡酮衍生物有不同於本發明化合物的取代模式及(在某些情況下)不同的適應症。因此，其可從揭示於 WO 01/74786 之通式特別衍生出第 4 位置具有苯并咪唑取代基的嗒吡酮衍生物，另一方面其和本發明化合物比較在第 5 位置必須具有一磺醯胺基。述於 WO 01/74786 之化合物對磷酸酯酶 7 具有抑制作用並且可被用於治療自體免疫性疾病。

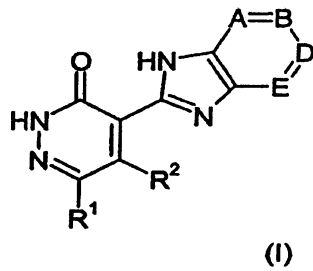
WO 03/059891 比較揭示之嗒吡酮衍生物，其可被用於治療藉由未調節 p38 MAP 激酶和/或 TNF 活性所導致或強化的疾病。其中所述之化合物適合用於例如治療炎症、糖尿病、阿茲罕莫症或癌症。其和本發明化合物不同在於第 2 位置之氮主要被烷基、芳基或雜芳基所取代，以及嗒吡酮的第 4 位置未含有如苯并咪唑之雜芳基取代基。

EP-A 0 639 575 中曾述及雙環雜環類具有凝集抑制效果。可從其中所指定的通式(I)衍生出具有一苯并咪唑衍生物取代基 A 的雙環系統，其必需至少具有一個進一步的環上氮原子。此外理論上取代基 B 可衍生一嗒吡酮衍生物，其必需依次提供以必需含一 1,4-環己烯或 1,4-環己-3-烯基及一羰基的多員取代基。因此證明本發明化合物並未揭示於 EP-A 0 639 575。明確揭示於 EP-A 0 639 575 之化合物並非本發明之一態樣。

因此亟需一種具有 CDK2 抑制效果的化合物。本發明因而根據此目的提供具有此性質的化合物。

【發明內容】

藉由下列通式(I)之 4-苯并咪唑-2-基嗒咩-3-酮衍生物可達成此目的：



其含義為：

10 A 係 CR^3 或 N；

B 係 CR^4 或 N；

D 係 CR^5 或 N；

E 係 CR^6 或 N；

其中取代基 A、B、D 和 E 最多可三個同時為 N；

15 R^1 係鹵素；

未被取代或至少經單基取代的 $C_1\sim C_{10}$ -烷基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、
 $-O-C(O)R^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、
 20 $-NHC(S)R^7$ 、 $-C(S)NR^7R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、
 $-NHSO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-O-SO_2R^7$ 、 $-SO_2-O-R^7$ 、芳基、
 雜芳基、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_6$ -烷基、
 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或

-OH 所單取代；

未被取代或至少經單取代的芳基或雜芳基，

其取代基係選自含下列之基：

鹵素、-CN、-NO₂、-CH₂-R⁷、-OR⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、
 5 -O-C(O)R⁷、-NR⁷R⁸、-NHC(O)R⁷、-C(O)NR⁷R⁸、
 -NHC(S)R⁷、-C(S)NR⁷R⁸、-SR⁷、-S(O)R⁷、-SO₂R⁷、
 -NHSO₂R⁷、-SO₂NR⁷R⁸、-O-SO₂R⁷、-SO₂-O-R⁷、芳基、
 雜芳基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及芳基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₆-烷基、C₁~C₆-
 10 烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH 所單取
 代；

R² 係氫或 C₁~C₁₀-烷基；

R³ 係選自含下列之基：

氫、鹵素、-CN、-NO₂、-CH₂-R⁸、-OR⁸、-C(O)R⁸、
 15 -C(O)OR⁸、-O-C(O)R⁸、-NR⁷R⁸、-NHC(O)R⁸、
 -C(O)NR⁷R⁸、-NHC(S)R⁸、-C(S)NR⁷R⁸、-SR⁸、-S(O)R⁸、
 -SO₂R⁸、-NHSO₂R⁸、-SO₂NR⁷R⁸、-O-SO₂R⁸、
 -SO₂-O-R⁸、芳基、雜芳基、雜環基、三氟甲基和三氟
 甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₆-烷
 20 基、C₁~C₆-烷氧基、氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲
 氧基或-OH 所單取代；

R⁴ 係選自含下列之基：

氫、鹵素、-CN、-NO₂、-CH₂-R⁸、-OR⁸、-C(O)R⁸、

-C(O)OR⁸、-O-C(O)R⁸、-NR⁷R⁸、-NHC(O)R⁸、
 -C(O)NR⁷R⁸、-NHC(S)R⁸、-C(S)NR⁷R⁸、-SR⁸、
 -S(O)R⁸、-SO₂R⁸、-NH₂SO₂R⁸、-SO₂NR⁷R⁸、-O-SO₂R⁸、
 -SO₂-O-R⁸、芳基、雜芳基、雜環基、三氟甲基和三
 5 氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₆-烷
 基、C₁~C₆-烷氧基、氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲
 氧基或-OH 所單取代；

R⁵ 係選自含下列之基：

10 氫、鹵素、-CN、-NO₂、-CH₂-R⁸、-OR⁸、-C(O)R⁸、
 -C(O)OR⁸、-O-C(O)R⁸、-NR⁷R⁸、-NHC(O)R⁸、
 -C(O)NR⁷R⁸、-NHC(S)R⁸、-C(S)NR⁷R⁸、-SR⁸、
 -S(O)R⁸、-SO₂R⁸、-NH₂SO₂R⁸、-SO₂NR⁷R⁸、-O-SO₂R⁸、
 -SO₂-O-R⁸、芳基、雜芳基、雜環基、三氟甲基和三
 15 氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₆-烷
 基、C₁~C₆-烷氧基、氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲
 氧基或-OH 所單取代；

R⁶ 係選自含下列之基：

20 氫、鹵素、-CN、-NO₂、-CH₂-R⁸、-OR⁸、-C(O)R⁸、
 -C(O)OR⁸、-O-C(O)R⁸、-NR⁷R⁸、-NHC(O)R⁸、
 -C(O)NR⁷R⁸、-NHC(S)R⁸、-C(S)NR⁷R⁸、-SR⁸、
 -S(O)R⁸、-SO₂R⁸、-NH₂SO₂R⁸、-SO₂NR⁷R⁸、-O-SO₂R⁸、
 -SO₂-O-R⁸、芳基、雜芳基、雜環基、三氟甲基和三

氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_6$ -烷基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH 所單取代；

5 R^7 係：

氫；

未被取代或至少經單取代的 $C_1\sim C_{10}$ -烷基、 $C_2\sim C_{10}$ -烯基、 $C_2\sim C_{10}$ -炔基、雜環基、芳基或雜芳基，

其中取代基係選自含下列之基：

10 雜芳基、雜環基、芳基、氧基、鹵素、-OH、 $C_1\sim C_{10}$ -烷氧基、($C_1\sim C_{10}$ -烷基)硫基-、-COOH、-COO-($C_1\sim C_6$ -烷基)、-CONH₂、三氟甲基、三氟甲氧基、-CN、-NH₂、($C_1\sim C_{10}$ -烷基)胺基-和雙($C_1\sim C_{10}$ -烷基)胺基-，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_6$ -烷基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟、氯或-OH 所單取代；

15 R^8 係：

氫；

未被取代或至少經單取代的 $C_1\sim C_{10}$ -烷基、 $C_2\sim C_{10}$ -烯基、 $C_2\sim C_{10}$ -炔基、雜環基、芳基或雜芳基，

其取代基係選自含下列之基：

20 雜芳基、雜環基、芳基、鹵素、-OH、氧基、 $C_1\sim C_{10}$ -烷氧基、($C_1\sim C_{10}$ -烷基)硫基-、-COOH、-COO-($C_1\sim C_6$ -烷基)、-CONH₂、三氟甲基、三氟甲氧基、-CN、-NH₂、

(C₁~C₁₀-烷基)胺基-和雙(C₁~C₁₀-烷基)胺基-，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₆-烷基、C₁~C₆-烷氧基、氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟、氯或-OH 所單基取代；

5 雜芳基係含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子的 5 至 10-員、芳香族、單-或雙環雜環；

芳基係 5 至 10-員、芳香族、單-或雙環系統；

雜環基係含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子的 5 至 10-員、非芳香族、單-或雙環雜環；

10 或其生理上可忍受鹽類。

上述取代基 R¹ 至 R⁸、A、B、D、E、雜芳基、雜環基和芳基的定義係個別取代基的基本含意(定義)。

15 若式(I)化合物中之基、片段、殘基或取代基舉例而言如芳基、雜芳基、烷基、烷氧基等係出現數次，則其如所示定義全部相互獨立而因此在各別實例中可相同或不同。下列應用於(例如)芳基以及於任何其他殘基的評論獨立分類為芳基、-取代基、-片段或-殘基。其一實施例為雙(C₁~C₆-烷基)胺基，其烷基取代基可相同或不同(例如 2x 乙基或 1x 丙基及 1x 己基)。

20 若根據式(I)化合物的上述定義中一取代基如芳基係未被取代或至少以進一步取代基之基所單基取代，例如 C₁~C₆-烷基、C₁~C₆-烷氧基、鹵素等，則其應用於具有芳基之多取代作用的該實例中時，其進一步取代基之基的選擇係相互獨立。因此，進一步取代基的全部組合係包含於

例如芳基之雙取代作用內。因此，芳基可被乙基取代兩次、芳基可被甲基或乙氧基所單基取代、芳基可分別被乙基或氟所單基取代、芳基可被甲氧基取代兩次，等等。

烷基殘基可為直鏈或支鏈、非環狀或環狀。此亦適用於當其為其他基的一部分時，例如在烷氧基、(C₁~C₆-烷基-O-)、烷氧羰基或胺基內，或當其被取代時。

烷基的實施例為：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基。此包括這些殘基的正-異構物及異丙基、異丁基、異戊基、第二丁基、第三丁基、新戊基、3,3-二甲丁基等等。此外，除非另有說明，否則此處之烷基亦包括未被取代的烷基殘基以及被一或多個如 1、2、3 或 4 個相同或不同殘基如芳基、雜芳基、烷氧基或鹵素所取代的烷基殘基。此附加取代基可在烷基殘基的任何位置。此處之烷基亦包括環烷基殘基及環烷基-烷基殘基(經環烷基取代的烷基)，其環烷基至少含 3 個碳原子。此類環烷基殘基的實施例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基及環癸基。視需要，這些亦可包括多核環系統如十氫萘基(decalinyl)、去甲萸基(norbornanyl)、萸基(bornanyl)、金鋼烷基(adamantanyl)。環烷基殘基可為未被取代或視需要被一或多個進一步殘基所取代，其如上述烷基殘基的實例。

烯基和炔基的實施例係乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、2-丁炔基或 3-丁炔基。此處

之烯基亦特別包括含至少 3 個碳原子的環烯基殘基和環烯基-烷基-殘基(經環烯基取代的烷基)。環烯基的實施例係環戊烯基、環己烯基、環庚烯基和環辛烯基。

5 烯基殘基可具有 1 至 3 個共軛或非共軛雙鍵(因此包括烷二烯基-以及烷三烯基-殘基)，較佳係在一直鏈或支鏈內具有一雙鍵。烯基和炔基殘基可未被取代或視需要被一或多個進一步殘基所取代，其如上述烷基殘基的實例。

除特別指定外，上述芳基、雜芳基和雜環基殘基可未被取代或可攜帶一或多個上述定義的取代基，如 1、2、3
10 或 4 個，該取代基可於任何的所需位置。在單取代苯基殘基中，舉例而言，此取代基可在 2-位置、3-位置或 4-位置，在雙取代苯基殘基中此取代基可在 2,3-位置、2,4-位置、2,5-位置、2,6-位置、3,4-位置或 3,5-位置。在參取代苯基殘基中此取代基可在 2,3,4-位置、2,3,5-位置、2,3,6-位置、
15 2,4,5-位置、2,4,6-位置或 3,4,5-位置。在四重取代苯基殘基中，此取代基可在 2,3,4,5-位置、2,3,4,6-位置或 2,3,5,6-位置。

上述及下述有關單價殘基的定義同樣適用於雙價殘基 伸 苯 基、伸 萘 基 (naphthylene) 和 雜 伸 芳 基
20 (heteroarylene)。這些殘基(片段)可被附著至相鄰基的任何碳原子環。在伸苯基殘基的實例中，其可在 1,2-位置(正-伸苯基)、1,3-位置(偏-伸苯基)或 1,4-位置(對-伸苯基)。在含一雜原子舉例而言如噻吩或呋喃之 5-員芳香族的實例中，其兩個自由鍵可在 2,3-位置、2,4-位置、2,5-位置或 3,4-

位置。衍生自具有雜原子之 6-員芳香族的雙價殘基，舉例而言如吡啶，可為 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-吡啶二基殘基。在本發明之不對稱雙價殘基的實例中包括全部位置異構物，即在 2,3-吡啶二基殘基的實例中，舉例而言，其包括一相鄰基在 2-位置和另一相鄰基在 3-位置的化合物以及其一相鄰基在 3-位置和另一相鄰基在 2-位置的化合物。

除特別指定外，雜芳基殘基、雜伸芳基殘基、雜環基殘基、雜伸環基(heterocyclylene)殘基和藉由兩個結合至氮之基形成的環較佳係衍生自完全飽和、部分不飽和或完全不飽和的雜環(即，雜環烷、雜環烯、芳香雜環)，其含 1、2、3 或 4 個相同或不同的雜原子；其更佳係衍生自含 1、2 或 3 個，特別指 1 或 2 個，相同或不同雜原子的雜環。除特別指定外，雜環可為單環或多環，例如單環、雙環或三環。其較佳係單環或雙環。此環較佳係 5-員環、6-員環或 7-員環，最佳係 5-員環或 6-員環。在多環雜環的實例中含有二或多個雜原子，其可全部在相同環內或在不同環內。

根據本發明，雜芳基係衍生自單-或雙環芳香雜環的殘基。雜芳基的實施例係：吡咯基、呋喃基(=呋喃基)、噻吩基(=噻吩基)、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3-噁唑基(=噁唑基)、1,2-噁唑基(=異噁唑基)、噁二唑基、1,3-噻唑基(=噻唑基)、1,2-噻唑基(=異噻唑基)、四唑基、吡啶基(=吡啶基)、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-

三吡基、1,2,4-三吡基、1,3,5-三吡基、1,2,4,5-四吡基、吡
 啉基、吡啶基、苯并苯硫基(benzothiophenyl)、苯并呋喃
 基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹啉
 基(quinazolinyl)、喹諾啉基(quinoxalinyll)、呋吡基
 5 (phthalazinyl)、噻吩苯硫基(thienothiophenyl)、1,8-萘啶
 基、其他萘啶基(naphthyridinyls)、蝶啶基(pteridinyl)或噻
 啉[3,2-b][1,2,4]-噻啉基。在非單環的實例中，由於其第二
 環亦係其飽和型(單氫型)或其部分不飽和型(例如二氫型
 或四氫型中)或其最大不飽和(非芳香族型)故當各型為已
 10 知和穩定時包括上述各雜芳基。此處之”雜芳基”因此包括
 例如其二環均為芳香族的雙環殘基以及其僅一環為芳香
 族的雙環殘基。此類雜芳基的實施例係：3H-吡啶基
 (indolinyl)、2(1H)-喹啉酮基(quinolinonyl)、4-氧-1,4-二氫
 喹啉基、2H-碘-氧異奎寧基(oxoisoquinolyl)、1,2-二氫喹啉
 15 基、3,4-二氫喹啉基、1,2-二氫異喹啉基、3,4-二氫異喹啉
 基、色酮基(chromonyl)、苯并二氫呋喃基(chromanlyl)、1,3-
 苯并二噁茂基(benzodioxolyl)、氧吡啶基(oxindolyl)、
 1,2,3,4-四氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、5,6-二氫奎寧
 基、5,6-二氫異奎寧基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫
 20 異奎寧基。

根據本發明，雜環基係衍生自單-或雙環非芳香族雜環
 的一殘基。非芳香族雜環特別包括下列的雜環烷(完全飽和
 雜環)以及雜環烯(部分不飽和雜環)。在雜環烯的實例中亦
 包括具有二或多個雙鍵的化合物，其可視需要被共軛。雜

環基的實施例係：吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氫咪唑基(imidazolidinyl)、吡唑烷基(pyrazolidinyl)、異噻唑烷基(isothiazolidinyl)、噻唑烷基、異𤝵唑烷基(isoxazolidinyl)、𤝵唑烷基、四氫呋喃基、四氫苯硫基(tetrahydrothiophenyl)、1,3-二氧戊環基(dioxolanyl)、1,4-戴奧辛基(1,4-dioxinyl)、吡喃基(pyranyl)、硫吡喃基(thiopyranyl)、四氫-1,2-𤝵嗪基(oxazinyl)、四氫-1,3-𤝵嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、1,2-噻𤝵基、1,3-噻𤝵基、1,4-噻𤝵基、氮雜萘基(azepinyl)、1,2-二氮雜萘基、1,3-二氮雜萘基、1,4-二氮雜萘基、1,3-氧氮雜萘基、1,3-硫氮雜萘基、氮雜環庚烷基(azepanyl)、2-氧-氮雜環庚烷基、1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2-二氫吡啶基、1,4-二氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、4(3H)-嘓啶酮基(pyrimidonyl)、1,4,5,6-四氫嘓啶基、2-吡咯𤝵基、3-吡咯𤝵基、2-咪唑𤝵基、2-吡唑𤝵基、3,4-二氫-2H-吡喃基、二氫呋喃基、7-𤝵二環[2.2.1]庚烯基、二氫苯硫基或二氫硫吡喃基。在個別定義中標明雜環基的飽和程度。

衍生自這些雜環之取代基的附著可經由任何適合的碳原子並且提供進一步的取代基。衍生自氮雜環的殘基可攜帶一氮原子或在一對應氮原子上的另一取代基，其實施例包括吡咯、咪唑、吡咯啶、嗎啉、六氫吡𤝵殘基等。該些氮雜環殘基的附著亦可經由環上氮原子，其特別指若各自雜環殘基為鍵結至一碳原子時。例如，一噻吩基殘基可表示為 2-噻吩基或 3-噻吩基，一哌啶基殘基如 1-哌啶基(=

哌啶基)、2-哌啶基、3-哌啶基或4-哌啶基。適當的氮雜環亦可表示為N-氧化物或含一源自生理上可接受酸之抗衡離子(counter ion)的四級鹽類。例如，吡啶基殘基可表示為N-氧化吡啶。適當的含硫雜環可表示為S-氧化物或S-S-二氧化物。

根據本發明，芳基係一衍生自單-或雙環芳香族的殘基，其不含任何環上雜原子。當其非為單環時，芳基包括已知及穩定之飽和型(單氫型)或其部分不飽和型(例如二氫型或四氫型)的第二環。此處之芳基一詞因此包括，例如，其二環均為芳香族的雙環殘基以及其僅一環為芳香族的雙環殘基。芳基的實施例係：苯基、萘基、二氫茛基(indanyl)、1,2-二氫萘次甲基、1,4-二氫萘次甲基、茛基(indenyl)或1,2,3,4-四氫萘基。

芳烷基意指一烷基殘基，其依次被一芳基殘基所取代。雜芳基烷基意指一烷基殘基，其依次被一雜芳基殘基所取代。雜環烷基意指一烷基殘基，其依次被一雜環殘基所取代。烷基、雜芳基、雜環基和芳基的定義及可能的取代作用可參考上述的定義。

鹵素係指氟、氯、溴或碘，較佳係氟、氯或溴，最佳係氟或氯。

本發明包括式(I)化合物的全部立體異構物型式。出現在式(I)化合物的不對稱碳原子均為相互獨立之S構型或R構型。本發明包括全部可能的鏡像異構物和非鏡像異構物及二或多種立體異構物的混合物，例如全部數量和比例之

鏡像異構物和/或非鏡像異構物的混合物。因此，根據本發明之化合物可存在均為左旋和均為右旋光對映體之純鏡像異構物的型式、消旋體型式及任何比例之兩種鏡像異構物的混合物型式。本發明之順/反式異構物實例中包括順式和反式型以及其任何比例之混合物。全部上述型式均為本發明之目的。需要時可藉由混合物習知的分離方法製備個別的立體異構物，例如藉由層析法或結晶法、利用立體化學均質起始材料進行合成或藉由立體選擇性的合成法。視需要，在分離立體異構物之前可先進行衍化作用。可利用式(I)化合物或合成過程的中間物分離立體異構物的混合物。本發明亦包括式(I)化合物的全部互變異構物型式，其特別指酮烯醇的互變異構，即個別化合物可出現其酮型或其烯醇型或其任何比例的混合物。

當式(I)之化合物含一或多個鹼或酸性基時，本發明亦包括其對應之生理上或毒性學上可接受的鹽類。

其生理上可接受鹽類由於在水中和起始或主化合物比較有較大的溶解度，故特別適合作為醫藥用途。該鹽類必需具有生理上可接受的陰離子或陽離子。本發明化合物之適合的生理上可接受酸加成鹽類係無機酸之鹽類如鹽酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、磺酸和硫酸以及有機酸，舉例而言，如醋酸、茶鹼醋酸、亞甲基-雙-b-氧萘甲酸(oxynaphthoic)、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、柳酸、反丁烯二酸、葡糖酸、乙醇酸、羥乙磺酸(isethionic)、乳酸、乳糖醛酸(lactobionic)、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺

酸、琥珀酸、對-甲苯磺酸、酒石酸和三氟醋酸。適合的醫藥上可接受鹼性鹽類係銨鹽、鹼金屬鹽類(如鈉鹽和鉀鹽)以及鹼土金屬鹽類(如鎂鹽和鈣鹽)。

具有醫藥上不可接受陰離子的鹽類亦屬於本發明的範圍內，其可有效作為製備或純化其醫藥上可接受鹽類的中間物和/或作為非治療的用途，例如活體外的用途。

式(I)化合物若同一分子內同時含有酸性和鹼性基時，本發明除上述鹽類之外亦包括內鹽或甜菜鹼(兩性離子)。

藉由熟悉本技藝之人仕所習知的方法可獲得式(I)化合物之個別的鹽類，例如在溶劑或分散劑內藉由和有機或無機酸或鹼的反應，或藉由和其他鹽類的陰離子交換或陽離子交換。

本發明更包括式(I)化合物的全部溶劑合物，例如與酒精的水合物或加成物、式(I)化合物的活性代謝物，以及含生理上可忍受和可分解基的衍生物，例如酯類或醯胺類。

此處“生理上功能性衍生物”係指式 I 之發明化合物的任何生理上可接受衍生物，例如投與如人類之哺乳類時可形成(直接或間接)式 I 化合物或其活性代謝物的酯類。

生理上功能性衍生物亦包括本發明化合物的前驅藥物。此類前驅藥物可在活體內被代謝成本發明化合物。這些前驅藥物本身可具有或不具有活性，並且亦屬於本發明的範圍內。

本發明化合物亦可呈現各種的多晶型，例如非晶型和

結晶多晶型。本發明化合物之全部多晶型亦屬於本發明的範圍內，並且為本發明的另一態樣。

較佳的通式(I)化合物係上述取代基 R^1 至 R^8 、A、B、D、E、雜芳基、雜環基和芳基中之一、多於一或全部具有下述含意(定義)的化合物，以及本發明係關於其較佳、更佳、又更佳、特別佳和最佳含意(定義)的全部可能組合，同樣以其基本含意結合取代基。

A 較佳係 CR^3 ；

B 較佳係 CR^4 ；

D 較佳係 CR^5 ；

E 較佳係 CR^6 ；

取代基 A、B、D 和 E 若非每一個均具有其較佳的含意，則較佳係取代基 A、B、D 和 E 中僅二個等於 N；更佳係取代基 A、B、D 和 E 中僅一個等於 N；最佳係取代基 A、B、D 和 E 中僅取代基 B 等於 N。

R^1 較佳係：

氟、氯、溴；

未被取代或至少經單取代的 $C_1\sim C_6$ -烷基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、 $-OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^7H$ 、 $-NR^7(C_1\sim C_6\text{-烷基-})$ 、 $-C(O)NR^7H$ 、 $-SR^7$ 、芳基、雜芳基、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_6$ -烷基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或

-OH 所單取代；

未被取代或至少經單取代的芳基或雜芳基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、 $-\text{CH}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{H}$ 、
 $-\text{NR}^7(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{H}$ 、 $-\text{SR}^7$ 、芳基、雜芳
 基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及芳基和雜芳基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 -OH 所單取代；

R^1 更佳係：

氯；

未被取代或至少經單取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ ，

其中取代基係選自含下列之基：

氯、-OH、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})\text{胺基-}$ 、
 $\text{雙}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})\text{胺基-}$ 、 $-\text{NH}(\text{雜環基-}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、
 $-\text{NH}(\text{芳基-}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、雜環基、芳基和雜芳基，
 以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{-烷氧基}$ 、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基
 或 -OH 所單取代；

未被取代或至少經單取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、
 吡唑基、苯硫基、噁唑基、異噁唑基、苯并[b]苯硫基、
 1,3-苯并二噁茂基或噻唑[3,2-b][1,2,4]三唑基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、 $-\text{CH}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{H}$ 、

-NR⁷(C₁~C₆-烷基-)、-C(O)NR⁷H、-SR⁷、芳基、雜芳基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及芳基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₆-烷基、C₁~C₆-烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH 所單取代；

R¹ 又更佳係：

未被取代或至少經單取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、苯硫基、呋唑基、異呋唑基、苯并[b]苯硫基、苯并二呋茂基或噻唑[3,2-b][1,2,4]三唑基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、-CH₂-R⁷、-OR⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-NR⁷H、-NR⁷(C₁~C₆-烷基-)、-C(O)NR⁷H、-SR⁷、芳基、雜芳基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及芳基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₆-烷基、C₁~C₆-烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH 所單取代；

R¹ 再更佳係：

未被取代或至少經單取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、苯硫基、呋唑基、異呋唑基、苯并[b]苯硫基、苯并二呋茂基或噻唑[3,2-b][1,2,4]三唑基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、C₁~C₆-烷基、苯基-(C₁~C₆-烷基)-、-OH、C₁~C₆-烷氧基、(C₁~C₆-烷基)硫基-、-O-苯基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁~C₆-烷基)、-NH₂、-N(C₁~C₆-烷基)₂、

-NH(C₁~C₆-烷基)、-NH(胺基-(C₁~C₆-烷基-))、
 -NH((C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雙
 (C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雜環基
 -(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雜芳基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(苯
 基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH₂、-C(O)NH-(C₁~C₆-烷
 基)、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基和雜芳基，

以及雜環基、苯基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₃-烷
 基、C₁~C₃-烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基
 或-OH 所單取代；

R¹ 特別佳係：

未被取代或至少經單取代的苯基、吡唑基、苯硫基、
 吡啶基、嘧啶基，

其取代基係選自含下列之基：

C₁~C₄-烷基、-OH、C₁~C₄-烷氧基、(C₁~C₄-烷基)硫基
 -、三氟甲基、三氟甲氧基和(C₁~C₄-烷基)胺基-

以及(C₁~C₄-烷基)胺基-可依次至少被苯基、哌啶基、
 哌啶基或嗎啉基所單取代；

R¹ 最佳係：

吡啶-4-基、2-乙基胺嘧啶-4-基、2-(2-嗎啉-4-基乙胺)-
 嘧啶-4-基、2-甲基胺嘧啶-4-基、6-甲基-2-(2-嗎啉-4-
 基乙胺)嘧啶-4-基、2-(1-苯乙基胺)嘧啶-4-基、3-甲氧
 基-4-羥苯基或 4-丁基胺嘧啶-4-基；

R² 較佳係氫或 C₁~C₆-烷基；R² 特別佳係氫；

R³ 較佳係選自含下列之基：

氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{NR}^8(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、芳基、雜芳基、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

5 以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

● R^3 更佳係選自含下列之基：

10 氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{NR}^8(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

15 R^3 再更佳係選自含下列之基：

● 氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、苯基- $(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})-$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{O-苯基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{NR}^8(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{H}$ 、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

20 以及雜環基和苯基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

R^3 又更佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-}$

烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、
 $-\text{NH}(\text{羥基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{NH}((\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{NH}(\text{雙}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{NH}(\text{雜環基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{NH}(\text{雜芳基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{NH}(\text{苯基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{羥基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}((\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{雙}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{雜環基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{雜芳基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{苯基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜芳基、雜環基和苯基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

R^3 特別佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-環己基胺-乙基-})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(3\text{-(4-甲基哌啶-1-基)丙基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(3\text{-羥基-丙基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(3\text{-環己基胺丙基-})$ 、甲基、乙基和三氟甲基；

R^3 最佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、甲基和乙基；

R^4 較佳係選自含下列之基：

氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{NR}^8(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、芳基、雜芳基、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

R^4 更佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{NR}^8(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

R^4 再更佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、苯基- $(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ -、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{O-苯基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{NR}^8(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{H}$ 、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基和苯基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

R^4 又更佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、-CN、C₁~C₆-烷基、-OH、C₁~C₆-
 烷氧基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁~C₆-烷基)、-NH₂、
 -N(C₁~C₆-烷基)₂、-NH(C₁~C₆-烷基)、-NH(胺基
 -(C₁~C₆-烷基-))、-NH(羥基-(C₁~C₆-烷基-))、
 -NH((C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雙
 (C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雜環基
 -(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雜芳基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(苯
 基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH₂、-C(O)NH-(C₁~C₆-烷
 基)、-C(O)N-(C₁~C₆-烷基)₂、-C(O)NH(C₁~C₆-烷基)、
 -C(O)NH(胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH(羥基-(C₁~C₆-
 烷基-))、-C(O)NH((C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基
 -))、-C(O)NH(雙(C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、
 -C(O)NH(雜環基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH(雜芳基
 -(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH(苯基-(C₁~C₆-烷基-))、雜
 環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜芳基、雜環基和苯基可依次至少被 C₁~C₆-烷
 基、C₁~C₆-烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或
 -OH 所單取代；

R⁴ 特別佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、-CN、-C(O)NH(2-環己基胺乙基-)、
 -C(O)NH(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基-)、-C(O)NH(3-羥
 丙基-)、-C(O)NH(3-環己基胺丙基-)、甲基、乙基和
 三氟甲基；

R⁵ 較佳係選自含下列之基：

氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{NR}^8(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、芳基、雜芳基、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

5 以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

● R^5 更佳係選自含下列之基：

10 氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{NR}^8(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

15 R^5 再更佳係選自含下列之基：

● 氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、苯基- ($\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}$)、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{O-苯基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{NR}^8(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{H}$ 、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

20 以及雜環基和苯基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

R^5 又更佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-}$

烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、
 $-\text{NH}(\text{羥基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{NH}((\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{NH}(\text{雙}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{NH}(\text{雜環基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{NH}(\text{雜芳基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{NH}(\text{苯基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{羥基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}((\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{雙}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})\text{胺基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{雜環基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{雜芳基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{苯基}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-}))$ 、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜芳基、雜環基和苯基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷氧基}$ 、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單取代；

R^5 特別佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(2\text{-環己基胺乙基-})$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(3\text{-(4-甲基哌啶-1-基)丙基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(3\text{-羥丙基-})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(3\text{-環己基胺丙基-})$ 、甲基、乙基和三氟甲基；

R^6 較佳係選自含下列之基：

氫、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、

-NR⁸H、-NR⁸(C₁~C₆-烷基-)、-C(O)NR⁸H、-SR⁸、
-SO₂NR⁸H、-SO₂R⁸、芳基、雜芳基、雜環基、三氟甲
基和三氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₆-烷
基、C₁~C₆-烷氧基、氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲
氧基或-OH 所單取代；

R⁶ 更佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、-CN、-CH₂-R⁸、-OR⁸、-C(O)R⁸、
-C(O)OR⁸、-NR⁸H、-NR⁸(C₁~C₆-烷基-)、-C(O)NR⁸H、
-SR⁸、-SO₂NR⁸H、-SO₂R⁸、雜環基、三氟甲基和三氟
甲氧基，

以及雜環基可依次至少被 C₁~C₆-烷基、C₁~C₆-烷氧
基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH 所單取代；

R⁶ 再更佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、-CN、C₁~C₆-烷基、苯基-(C₁~C₆-
烷基)-、-OH、C₁~C₆-烷氧基、-O-苯基、-C(O)OH、
-C(O)O-(C₁~C₆-烷基)、-NR⁸H、-NR⁸(C₁~C₆-烷基-)、
-C(O)NR⁸H、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基和苯基可依次至少被 C₁~C₆-烷基、C₁~C₆-
烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH 所單取
代；

R⁶ 又更佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、-CN、C₁~C₆-烷基、-OH、C₁~C₆-
烷氧基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁~C₆-烷基)、-NH₂、

-N(C₁~C₆-烷基)₂、-NH(C₁~C₆-烷基)、-NH(胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(羥基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH((C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雙(C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雜環基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雜芳基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(苯基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH₂、-C(O)NH-(C₁~C₆-烷基)、-C(O)N-(C₁~C₆-烷基)₂、-C(O)NH(C₁~C₆-烷基)、-C(O)NH(胺基-(C₁~C₆-烷基))、-C(O)NH(羥基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH((C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH(雙(C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH(雜環基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH(雜芳基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH(苯基-(C₁~C₆-烷基-))、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜芳基、雜環基和苯基可依次至少被 C₁~C₆-烷基、C₁~C₆-烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH 所單取代；

R⁶ 特別佳係選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、-CN、-C(O)NH(2-環己基胺乙基-)、-C(O)NH(3-(4-甲基哌咍-1-基)丙基-)、-C(O)NH(3-羥丙基-)、-C(O)NH(3-環己基胺丙基-)、甲基、乙基和三氟甲基；

R⁶ 最佳係氫；

R⁷ 較佳係氫；

未被取代或至少經單取代的 C₁~C₆-烷基、雜環基、苯

基或雜芳基，

其中取代基係選自含下列之基：

雜芳基、雜環基、苯基、氟、氯、溴、-OH、 $C_1\sim C_6$ -
 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、-NH₂、($C_1\sim C_6$ -
 基)胺基-和雙($C_1\sim C_6$ -烷基)胺基-，

以及雜環基、苯基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_3$ -
 烷基、 $C_1\sim C_3$ -烷氧基、氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、
 氟、氯或-OH 所單取代；

R⁷ 更佳係：

未被取代或至少經單取代的 $C_1\sim C_6$ -烷基，

其中取代基係選自含下列之基：

雜芳基、-OH、-NH₂、($C_1\sim C_6$ -烷基)胺基-和雙($C_1\sim C_6$ -
 烷基)胺基-，

以及雜環基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_3$ -烷基、
 $C_1\sim C_3$ -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟、氯或-OH
 所單取代；

R⁷ 特別佳係：

未被取代或至少經單取代的 $C_1\sim C_4$ -烷基，

其中取代基係選自含下列之基：

嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、
 -NH₂、($C_1\sim C_6$ -烷基)胺基-和雙($C_1\sim C_6$ -烷基)胺基-，

以及嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡啶基、咪唑基和嘧
 啶基可依次被 $C_1\sim C_3$ -烷基、 $C_1\sim C_3$ -烷氧基、三氟甲
 基、三氟甲氧基、氟、氯或-OH 所單取代；

R⁸ 較佳係氮；

未被取代或至少經單取代的 C₁~C₆-烷基、雜環基、苯基或雜芳基，

其中取代基係選自含下列之基：

5 雜芳基、雜環基、苯基、氟、氯、溴、-OH、C₁~C₆-烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、-NH₂、(C₁~C₆-烷基)胺基-和雙(C₁~C₆-烷基)胺基-，

以及雜環基、苯基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₃-烷基、C₁~C₃-烷氧基、氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、
10 氟、氯或-OH 所單取代；

R⁸ 更佳係：

未被取代或至少經單取代的 C₁~C₆-烷基，

其中取代基係選自含下列之基：

15 雜芳基、-OH、-NH₂、(C₁~C₆-烷基)胺基-和雙(C₁~C₆-烷基)胺基-，

以及雜環基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₃-烷基、C₁~C₃-烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟、氯或-OH
所單取代；

R⁸ 特別佳係：

20 未被取代或至少經單取代的 C₁~C₄-烷基，

其中取代基係選自含下列之基：

嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、
-NH₂、(C₁~C₆-烷基)胺基-和雙(C₁~C₆-烷基)胺基-，

以及嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡啶基、咪唑基和嘧

啖基可依次被 $C_1\sim C_3$ -烷基、 $C_1\sim C_3$ -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟、氯或-OH 所單取代；

雜芳基較佳係咪唑基、苯硫基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、苯并[b]苯硫基、噻唑[3,2-b][1,2,4]三唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、苯并咪唑基、吲哚基或 1,3-苯并二噁茂基；雜芳基特別佳係吡啶基、苯硫基或嘧啶基；

芳基較佳係萘基、二氫茚基或苯基；芳基特別佳係苯基。

雜環基較佳係 2-氧-氮雜環庚烷基、四氫呋喃基、1,3-二氧戊環基、嗎啉基、吡咯烷基或哌啶基；雜環基特別佳係哌啶基、嗎啉基或哌啉基；

參考上述含意(定義)之較佳通式(I)化合物具體實施例的實例係：

- (i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A、B、D、E、雜芳基、雜環基和芳基具有其較佳含意；或
- (ii) R^1 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或
- (iii) R^2 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或
- (iv) R^3 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或
- (v) R^4 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本

含意；或

(vi) R^5 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(vii) R^6 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(viii) R^7 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(ix) R^8 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(x) A 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(xi) B 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(xii) D 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(xiii) E 具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(xiv) 雜芳基具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(xv) 雜環基具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(xvi) 芳基具有其較佳含意及全部其他取代基具有其基本含意；或

(xvii) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A、E、雜芳基、

雜環基和芳基具有其較佳含意及 B 和 D 具有其基本含意；或

(xviii) R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 具有其更佳含意， R^7 、 R^8 、A、D、E、雜芳基、雜環基和芳基具有其較佳含意， R^2 具有其特別佳含意及 B 具有其基本含意；或

(xix) R^1 具有其再更佳含意， R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 具有其又再更佳含意，A、D、E、雜芳基和雜環基具有其較佳含意， R^2 具有其特別佳含意及具有其基本含意；或

(xx) R^1 具有其最佳含意， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 具有其特別佳含意，A、D 和 E 具有其較佳含意，及 B 具有其基本含意；或

(xxi) R^1 、 R^3 和 R^6 具有其最佳含意， R^2 、 R^4 和 R^5 具有其特別佳含意，A、D 和 E 具有其較佳含意，及 B 具有其基本含意；或

(xxii) R^3 和 R^6 具有其最佳含意， R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 具有其特別佳含意，A、D 和 E 具有其較佳含意，及 B 具有其基本含意；或

(xxiii) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 具有其特別佳含意，A、D 和 E 具有其較佳含意，及 B 具有其基本含意；或

(xxiv) R^1 具有其再更佳含意， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 具有其特別佳含意，A、D、E、雜芳基和雜環基具有其較佳含意，及 B 具有其基本含意；或

(xxv) R^1 具有其再更佳含意， R^3 和 R^6 具有其最佳含意，

R^2 、 R^4 和 R^5 具有其特別佳含意，A、D、E、雜芳基和雜環基具有其較佳含意，及 B 具有其基本含意；或

(xxvi) R^1 具有其再更佳含意， R^3 和 R^6 具有其最佳含意， R^2 、 R^4 、 R^5 、雜芳基和雜環基具有其特別佳含意，A、D 和 E 具有其較佳含意，及 B 具有其基本含意；或

(xxvii) R^1 具有其再更佳含意， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、雜芳基和雜環基具有其特別佳含意，A、D 和 E 具有其較佳含意，及 B 具有其基本含意；或

(xxviii) R^1 具有其再更佳含意， R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、雜芳基和雜環基具有其特別佳含意， R^2 、A、D 和 E 具有其較佳含意，及 B 具有其基本含意；或

(xxix) R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、A、E、雜芳基、雜環基和芳基具有其較佳含意， R^3 和 R^6 具有其最佳含意， R^2 具有其特別佳含意，及 B 和 D 具有其基本含意；或

(xxx) R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A、E、雜芳基、雜環基和芳基具有其較佳含意， R^7 和 R^8 具有其更佳含意， R^2 具有其特別佳含意，及 B 和 D 具有其基本含意；或

(xxxi) R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 具有其更佳含意， R^2 、A、D、E、雜芳基、雜環基和芳基具有其較佳含意， R^7 和 R^8 具有其特別佳含意，及 B 具有其基本含意；或

(xxxii) R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 具有其更佳含意，A、D、E、雜芳基、雜環基和芳基具有其較佳含意， R^2 、 R^7

和 R^8 具有其特別佳含意，及 B 和 D 具有其基本含意；或

(xxxiii) R^1 具有其更佳含意， R^7 、A、D、E、雜芳基、雜環基和芳基具有其較佳含意， R^4 和 R^5 具有其又再更佳含意， R^3 和 R^6 具有其最佳含意， R^2 具有其特別佳含意，及 B 和 D 具有其基本含意；或

(xxxiv) R^1 具有其再更佳含意， R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 具有其更佳含意， R^8 、A、D、E、雜芳基、雜環基和芳基具有其較佳含意， R^2 具有其特別佳含意，及 B 具有其基本含意；

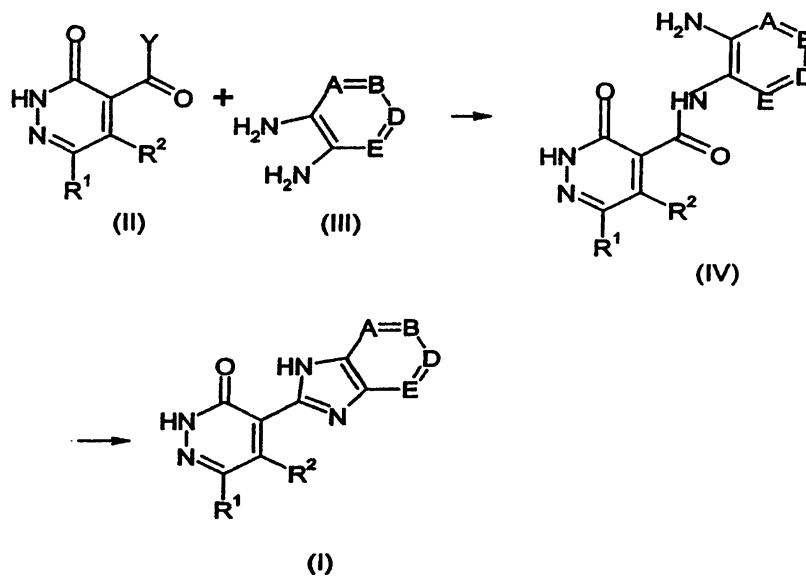
如上所述，通式(I)之較佳化合物並非僅侷限於上述的實施例。反之，個別取代基以其基本含意配合其他取代基之較佳、更佳、又更佳、再更佳、又再更佳、特別佳或最佳含意的全部組合或上述實施例中未述及之個別取代基的較佳、更佳、又更佳、再更佳、又再更佳、特別佳或最佳含意可能全部組合亦屬於本發明的態樣。當然，此僅適用於個別取代基之定義允許該類組合的範圍內。

通式(I)特別佳之化合物係選自含下列之基：4-(6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮、4-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-甲胺基-嘧啶-4-基)-2H-噻吩-3-酮、4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-2H-噻吩-3-酮、4-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮、6-(2-丁胺基-嘧啶-4-基)-4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-噻吩-3-酮、4-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-

基-2H-噻吩-3-酮、4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-((R)-1-
 苯基-乙胺基)-吡啶-4-基]-2H-噻吩-3-酮、4-(5,6-二氯-1H-
 苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮、6-[2-(2-嗎啉
 -4-基-乙胺基)-嘧啶-4-基]-4-(6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-
 5 基)-2H-噻吩-3-酮和 4-(3H-咪唑[4,5-c]吡啶-2-基)-6-吡啶
 -4-基-2H-噻吩-3-酮。

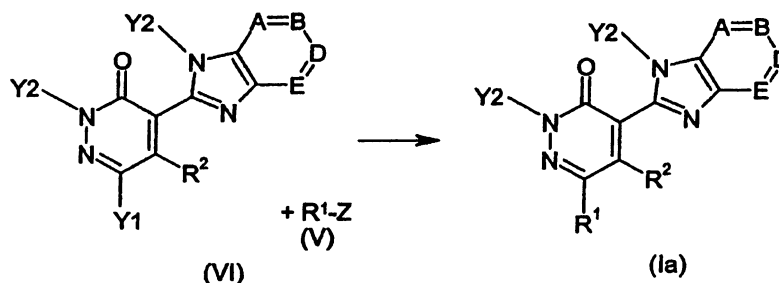
再一次清楚指出以上關於鹽類、立體異構物、前驅藥
 物、N-氧化物等的陳述亦可應用於式(I)的較佳和特別佳化
 合物；其特別亦包括個別的生理上可忍受鹽類。

10 根據本身從式(II)之活性酸衍生物製備單鹽基衍生物
 (IV)的已知方法製造此化合物，其 Y 係一解離基，較佳係
 -OH、C₁~C₁₀-烷氧基、氯、-O-C(O)-(C₁~C₁₀-烷基)或
 -O-C(O)-O-(C₁~C₁₀-烷基)，和式(III)之 1,2-二胺苯基或 1,2-
 二胺雜環基衍生物，以及以適當的方法環化單鹽基衍生
 15 物。適當的環化劑可為酸類如冰醋酸、鹽酸、硫酸、磷酸
 或脫水劑如五氧化二磷。在環化之後，取代基 A、B、D、
 E、R¹ 和 R²(及其他取代基)在適當時可藉由已知方法被修
 飾而獲得所請求的式(I)化合物。



進一步已知的製備方法包括使醛，即式(II)之 Y 等於氫，和式(III)化合物反應而藉由空氣或(純)氧或其他氧化劑將初步形成的二氫化合物轉變成式(I)化合物。

通式(I)化合物進一步可能的製備方法係藉由鈴木反應中的鈀催化偶合反應(I. Parrot 等人，合成法；7；1999；1163 至 1168)。此實例中，使式(VI)化合物，其 Y1 等於鹵素、B(OH)₂ 或 Sn(C₁~C₁₀-烷基)及 Y2 等於 H 或一保護基，和式(V)化合物反應。



式(V)之 R¹ 如式(I)所定義等於未被取代或至少經單基

取代的芳基或雜芳基。Z 可為例如 $B(OH)_2$ 、 $B(C_1\sim C_{10}\text{-烷基})_2$ 、 $Sn(C_1\sim C_{10}\text{-烷基})_3$ 、 $Zn(C_1\sim C_{10}\text{-烷基})$ 或鹵素。Y2 係一保護基，在(VI)和(V)反應之後同樣藉由技術者習知的方法將後者移除。可使用技術者習知的全部保護基作為其保護基，較佳係三甲基單矽烷基乙氧甲基-。鈀催化偶合反應可使用技術者所習知的全部鈀複合物，較佳為使用鈀(三苯基膦)₄(鈀-四個催化劑)，其較佳係從醋酸鈀在位所形成。當 Y2=H 和 R¹ 等於未被取代或至少經單取代之芳基或雜芳基時式(Ia)相當於式(I)。

式(I)化合物的全部合成反應已習知於技術者的原理中而因此可進行於標準條件下(相同或經些微修飾)，其如文獻中所述(請看，例如，於 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart 或 Organic Reactions, John Wiley & Sons, 紐約)。在製備式(I)化合物的過程中為避免產生副反應，可根據個別實例的環境經由暫時引入的保護基阻斷其功能基，而在稍後移除之。適當時亦可利用先質前基(precursor group)的形式引入功能基，此時後者在稍後反應步驟中被轉變成所需的功能基。此類合成方法中，適合用於個別實例的保護基和先質前基已為技術者所習知。需要時，可藉由已知的方法純化式(I)化合物，例如藉由再結晶法或層析法。製備式(I)化合物的起始材料可購自市售商品或藉由文獻中已知的製造方法。上述藉由合成方法所製備的化合物和中間物係本發明進一步的態樣。

本發明亦係關於式(I)化合物作為藥劑或藥物的用途。關於 A、B、D、E、R¹ 和 R² 的定義(及經由上述取代基所定義的其他取代基)，請參考同樣化合物的相關陳述。

通式(I)化合物作為藥劑的用途，其一或多於一或全部上述取代基具有上述較佳、更佳、又更佳、再更佳、又再更佳、特別佳或最佳含意，包括全部相互的組合，同樣係為本發明的態樣。

通式(I)化合物係為激酶抑制劑，因此能被用於治療導因於異常激酶活動的疾病。可能提及的異常激酶活動，例如，如 CDK2 等之異常活動。

根據本發明之化合物可特別被用作為激酶 CDK2 的抑制劑。由於 CDK2 通常為如 CDK2/週期素 A 或 CDK2/週期素 E 複合物之複合物的一部分，故本發明化合物亦可作為 CDK2/週期素 A 或 CDK2/週期素 E 的抑制劑。此效果特別可用於腫瘤疾病如癌症的治療。

可利用本發明化合物治療之疾病的實施例包括：腫瘤疾病，較佳為癌症，特別指固態腫瘤或白血病。

本發明內之固態腫瘤定義為不影響造血或淋巴系統的腫瘤。固態腫瘤的實施例為上皮細胞腫瘤。

上述陳述中治療一詞亦包括預防、治療或治癒上述的疾病。

在下文中全部參照之“根據式(I)的化合物”指如上述之式(I)化合物及其鹽類、溶劑合物以及此處所述之生理上功能性衍生物。

式(I)之化合物可投與動物和人類，較佳為哺乳類和人

類，及特別指人類。式(I)之化合物可作為本身之藥劑、相互之混合物或與其他藥劑之混合物或醫藥製劑的型式投與。本發明進一步之目的因此亦係使用式(I)化合物製備一或多種預防和/或治療上述疾病的藥物，醫藥製劑(或醫藥組成物)含有效劑量之至少一種式(I)化合物以及醫藥製劑含有效劑量之至少一種用於預防和/或治療上述疾病的式(I)化合物。

獲得所需生物效應之式(I)化合物的用量視許多因素而定，例如所選擇之特定化合物、使用之目的、投與的類型和病人的臨床狀態。通常，每日劑量從 0.3 毫克至 100 毫克(一般從 3 毫克至 50 毫克)每天每公斤體重的範圍，例如 3~10 毫克/公斤/天。靜脈注射的劑量可為例如從 0.3 毫克至 1.0 毫克/公斤的範圍，並且可利用適當方法每公斤體重每分鐘注入 10 奈克至 100 奈克。此用途的適當注射液每毫升可含例如從 0.1 奈克至 10 毫克，一般為從 1 奈克至 10 毫克。單獨的劑量可含例如從 1 毫克至 10 克的活性化化合物。因此，每安瓿注射液可含例如從 1 毫克至 100 毫克，以及可口服單獨劑量配製物，舉例而言，例如錠劑或膠囊可含例如從 1.0 至 1000 毫克，一般係從 10 至 600 毫克。在醫藥上可接受鹽類的實例中，上述的使用劑量係等於該相關鹽類之游離化合物的質量。用於預防或治療上述疾病的化合物可為式(I)化合物本身，但其較佳為結合可接受載體之醫藥組成物的型式。載體必需為自然可接受，亦即可與該組成物內其他成分相容及不損及病人健康(生理上可

忍受)的物質。載體可為固態或液態或二者，以及較佳為與化合物配製成單獨劑量，例如含以重量計從 0.05%至 95%之活性化合物的錠劑。亦可含有其他醫藥上的活性物質，包括其他的式(I)化合物。可根據任何醫藥上習知的方法製備本發明之醫藥組成物，其基本上包括將成分混合醫藥上可接受載體和/或賦形劑。

除至少一種式(I)化合物以及一或多種載體之外，根據本發明之醫藥製劑亦可含有添加劑。可運用之添加劑包括，例如：填充劑、黏合劑、潤滑劑、濕潤劑、穩定劑、乳化劑、分散劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味劑、芳香劑、增稠劑、稀釋劑、緩衝物質、溶劑、溶化劑、可達到貯藏效果的物質、可改變滲透壓的鹽類、附著劑或抗氧化劑。

本發明之醫藥組成物的型式可為丸劑、錠劑、膜衣錠劑、糖錠、顆粒、膠囊、明膠軟膠囊、水性溶液、酒精溶液、油性溶液、糖漿、乳劑、懸浮液、栓劑、藥糖(pastilk)、注射或注入液、軟膏、酏劑、乳霜、乳液、粉末、噴灑劑、經皮治療系統、鼻噴霧劑、氣溶膠、噴霧氣溶膠混合物、微膠囊、植體、桿狀體或貼片。

本發明之醫藥組成物適合作為口服、直腸、局部、經口(如舌下)和非經口(如皮下、肌肉內、皮內或靜脈內)投與，但最適合的投與方法視各別準備治療疾病之性質和嚴重程度的情況而定以及視各疾病中使用之式(I)化合物的性質而定。糖包覆配製物和糖包覆緩釋配製物亦包含於本

發明的範圍內。較佳者為抗酸和腸配製物。適合的腸溶衣塗覆物包括醋酸酐酸酯纖維素、聚醋酸乙烯酐酸酯、羥丙基-甲基纖維素酐酸酯以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的陰離子聚合物。

5 用於口服投與的適當醫藥化合物可置於不同的單體內，舉例而言，例如，含有特定數量之式(I)化合物的膠囊、藥片、糖錠或錠劑；如粉末(明膠膠囊或藥片)或顆粒；如
10 水性或非水性液體內的溶液或懸浮液；或如一水包油或油包水乳劑。如上所述，可根據任何適當的醫藥上方法製備該組成物，其包括使活性化合物和載體(其可包含一或多種
15 其他成分)相接觸的步驟。通常，藉由活性化合物和液態和/或細分散固態載體的均勻和均質混合製備組成物，之後若需要時將其塑造成產品。因此，例如可藉由化合物之粉末或顆粒的壓製或塑造製備錠劑，需要時可加入一或多種其
20 他成分。在適當的打錠機內可藉由如粉末或顆粒之自由流動的化合物需要時混合黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑和/或一或多種表面活性/分散劑的打錠而製備成壓製錠劑。可在適當機器內藉由以惰性液態稀釋劑濕潤之粉末化合物的成形製備成形錠劑。可使用的稀釋劑，例如，澱粉、纖維素、蔗糖、乳糖或氧化矽。本發明之醫藥組成物亦可含稀釋劑之外的物質，例如一或多種潤滑劑如硬脂酸鎂或滑石粉、著色劑、包衣(糖衣錠劑)或凡立油。

適合用於經口(舌下)投與的醫藥組成物包括菱形糖，其含通常為蔗糖和阿拉伯膠或黃蓍樹膠之調味劑的式(I)

化合物，以及喉片，其含於明膠和甘油或蔗糖和阿拉伯膠之惰性基質內的化合物。

用於非經口投與之適合醫藥組成物較佳為含式(I)化合物的滅菌水性製劑，其較佳為等滲於接受者的血液。這些製劑較佳為投與靜脈內，但其亦可作為皮下、肌肉內或皮內的注射劑。該製劑較佳的製備方法為混合化合物和水然後將所獲得的溶液滅菌並使其等滲於血液。本發明之可注射組成物通常含以重量計從 0.1 至 5% 的活性化合物。這些用於非經口投與的滅菌組成物較佳為溶液，其為水性或非水性、懸浮液或乳液。至於溶劑或載體，其可使用水、丙二醇、聚乙二醇、植物油特別指橄欖油、有機酯注射液，如油酸乙酯或其他適合的有機溶劑。這些組成物亦含佐劑，其特別指濕潤劑、等壓劑、乳化劑、分散劑和穩定劑。可利用數種方法進行滅菌，例如藉由無菌過濾、將滅菌劑加入組成物內、放射線照射或藉由加熱。其亦可製備成滅菌固態組成物的型式，其使用時可溶於滅菌水或任何用於注射的其他滅菌介質內。

用於直腸投與之適合醫藥組成物較佳為單獨劑量的栓劑。其製備方法可藉由將式(I)化合物混合一或多種習知的固態載體，例如可可脂，然後將獲得的混合物成形。

用於局部塗敷於皮膚之適合醫藥組成物較佳為軟膏、乳霜、乳液、糊劑、噴灑劑、噴霧劑或油劑。可使用的載體為石油凝膠、羊毛脂、聚乙二醇、酒精和上述二或多種物質的結合。一般而言，活性化合物的濃度為以組成

物的重量計從 0.1 至 15%，例如從 0.5 至 2%。

亦可利用經皮投與。用於經皮投與之適合醫藥組成物可為適合長期緊密貼合病人表皮之單獨貼片。此類貼片適合含視需要溶解和/或分散於黏著劑或分散於聚合物之緩衝水性溶液內的活性成分。適當的活性化合物濃度為從約 1%至 35%，較佳為從約 3%至 15%。釋放活性化合物最可能的方式為藉由電遷移或離子導入，例如於 Pharmaceutical Research，2(6)：318(1986)中所述。

藉由下列實施例說明本發明之醫藥組成物：

實施例 A

根據一般技術製備具有下列組成物之含 50 毫克劑量活性化合物的明膠膠囊：

式(I)化合物	50 毫克
纖維素	18 毫克
乳糖	55 毫克
矽膠	1 毫克
羧甲基纖維素澱粉	10 毫克
滑石粉	10 毫克
硬脂酸鎂	1 毫克

實施例 B

根據一般技術製備具有下列組成物之含 50 毫克劑量活性化合物的明膠膠囊：

式(I)化合物	50 毫克
乳糖	104 毫克
纖維素	40 毫克
聚維酮	10 毫克
羧甲基纖維素澱粉	22 毫克
滑石粉	10 毫克
硬脂酸鎂	2 毫克
矽膠	2 毫克
245 毫克膜衣錠成品含羥甲基纖維素、甘油、氧化鈦(72-3.5-24.5)混合物足量	

實施例 C

製備具有下列組成物之含 10 毫克活性化合物的注射液：

5

式(I)化合物	10 毫克
苯甲酸	80 毫克
苯甲醇	0.06 毫升
苯甲酸鈉	80 毫克
95%乙醇	0.4 毫升
氫氧化鈉	24 毫克
丙二醇	1.6 毫升
水	足量 4 毫升

本發明之另一態樣係將式(I)化合物結合其他非式(I)的醫藥活性物質。

本發明化合物可單獨投與或混合其他抗癌劑。這些可能的組合之中應注意：

- 烷化劑特別指環磷醯胺、美法侖(melphalan)、異環磷醯胺(ifosfamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、塞替派(thiotepa)、潑尼莫司汀(prednimustine)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈脲菌素(streptozotocin)、氮烯咪胺(decarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、丙卡巴肼(procarbazine)和六甲基三聚氰胺(hexamethylmelamine)。
- 鉑衍生物例如特別指順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)或奧沙利鉑(oxaliplatin)；
- 抗生素製劑例如特別指平陽黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)或放線菌素(dactinomycin)；
- 抗微小管劑(antimicrotubule agent)例如特別指長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春醯胺(vindesine)、長春瑞賓(vinorelbine)或紫杉醇類化合物(taxoids)(紫杉醇和多西紫杉醇)；
- 蒽環黴素(anthracyclines)例如特別指多柔比星(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、伊達比星(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)或洛索蒽醌(losoxantrone)；
- 第一和第二類拓撲異構酶(topoisomerases)例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、安吡啶

(amsacrine)、伊立替康(irinotecan)、托普替康(topotecan)或拓優得(tomudex)；

- 氟嘧啶類例如 5-氟尿嘧啶、UFT 或氟尿苷(floxuridine)；
- 胞苷類似物例如 5-氮雜苷、阿糖胞(cytarabine)、吉西他賓(gemcitabine)、6-氮硫嘌呤或 6-硫鳥嘌呤；
- 腺嘌呤核苷類似物例如噴史坦丁(pentostatin)、阿糖胞或磷酸氟達拉賓(fludarabine)；
- 甲氨蝶呤(methotrexate)和醛葉酸(folinic acid)；
- 各種酵素和化合物例如 L-天門冬醯胺酶、羥基脲、順-視網酸、蘇拉明(suramine)、右雷佐生(dexrazoxane)、氨磷汀(amifostine)、賀癌平(herceptin)以及雌性和雄性激素。

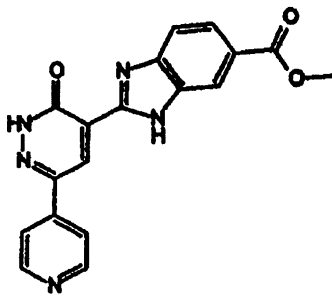
本發明之化合物亦可結合放射線療法。此治療之投藥可同時、分開或依序。此治療法將由臨床醫師進行病人之調適。

【實施方式】

將利用下列非限制性實施例說明本發明。

實施例 1

2-(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氫嗒咩-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯



5

(a) 4-氨基-3-[(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氢嗒吡-4-羧基)-氨基]苯甲酸甲酯

10

將含 2.1 克 3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氢嗒吡-4-羧酸、4 毫升氯化亞砷(thionyl chloride)和 20 毫升二甲氧基乙烷的混合物在 100°C 下攪拌 5 小時，然後在真空下蒸發至乾燥。將殘留物懸浮於 20 毫升二甲氧基乙烷內，混合 3 克三乙胺和 1.7 克 3,4-氨基苯甲酸甲酯，然後在室溫下攪拌隔夜。在真空下除去揮發性成分，然後將殘留物攪拌於 10 毫升飽和碳酸氫鈉溶液內並且以吸濾機過濾。

15

產量：1.3 克 熔點：352°C

(b) 2-(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氢嗒吡-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯

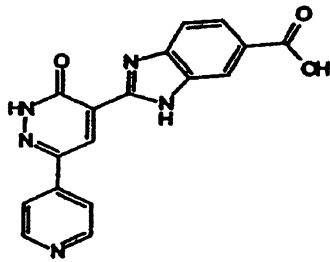
20

將 1.3 克 4-氨基-3-[(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氢嗒吡-4-羧基)-氨基]苯甲酸甲酯和 20 毫升冰醋酸的混合物在 100°C 下攪拌加熱 10 小時。以吸濾機濾除形成的沈澱物，以水清洗然後在 50°C 真空下乾燥。

產量：1.07 克 熔點：>300°C (分解)

實施例 2

2-(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氫嗪-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸



5

10

將含 500 毫克 4-胺基-3-[(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氫嗪-4-羰基)-胺基]苯甲酸甲酯、6 毫升四氫呋喃(TFT)、6 毫升甲醇、6 毫升水和 173 毫克氫氧化鋰的混合物在 50°C 下攪拌 5 小時。在室溫下冷卻之後，以 1 當量濃度鹽酸將 pH 調節至 4~5，於是以吸濾機過濾分離出的沈澱物然後以水清洗及在真空內乾燥。

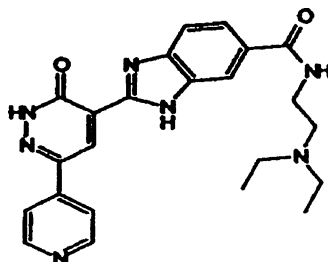
15

產量：380 毫克 熔點：>300°C

實施例 3

2-(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氫嗪-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(2-二乙胺乙基)醯胺

20

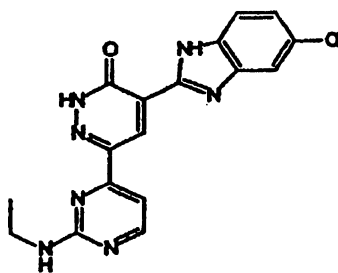


將含 50 毫克 2-(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氫嗪-4-基)-3H-苯并咪唑-5-羧酸、0.065 毫升三乙胺和 1.5 毫升二甲基甲醯胺(DMF)的混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，混合 68.4 毫克 O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基糖醛六氟磷酸鹽(Hatu)然後於室溫下再攪拌 30 分鐘。然後加入 21 毫克二乙基乙二胺，並將混合物在 50°C 下攪拌 3 小時。冷卻之後，以 5 毫升水稀釋，然後以吸濾器過濾沈澱物並在 60°C 下以異丙醇攪拌、利用吸濾器過濾及於真空內乾燥。

產量：53 毫克 熔點：263°C

實施例 4

4-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基胺嘧啶-4-基)-2H-嗒咩-3-酮



(a) 1-(2-乙基胺嘧啶-4-基)乙酮

將 6 克 1-二甲胺-4,4-二甲氧基戊-1-烯-3-酮、3.96 克 N-鹽酸乙基胍和 26 毫升之 20%強度乙醇鈉乙醇溶液的混合物在回流下加熱 2 小時。冷卻之後，以吸濾器過濾固體，

然後在真空內濃縮濾過物以及混合 20 毫升三氟醋酸和 2 毫升水並且在室溫下攪拌隔夜。接著加入 50 毫升的水，以碳酸鈉將 pH 調節至 10，然後每次以 25 毫升的醋酸乙酯萃取混合物兩次。在硫酸鈉上乾燥有機相然後進行濃縮。以管柱層析法(矽膠，流動相：二氯甲烷：甲醇=98：2)純化其所產生的油性殘留物。

產量：1.9 克 熔點：70.9°C

(b) 2-[2-(2-乙基胺嘧啶-4-基)-2-氧-乙基]-2-羥基-丙二酸二乙酯

將含 1.9 克 1-(2-乙基胺嘧啶-4-基)乙酮和 1.86 毫升二乙基雙乙烯酯的混合物在 110°C 下加熱 18 小時。以管柱層析法(矽膠，流動相：二氯甲烷：甲醇=98：2)純化混合物。產量：2 克 熔點：樹脂

(c) 6-(2-乙基胺嘧啶-4-基)-3-氧-2,3-二氫嗒咩-4-羧酸乙酯

將 2 克 2-[2-(2-乙基胺嘧啶-4-基)-2-氧-乙基]-2-羥基-丙二酸二乙酯、485 毫克鹽酸胍和 20 毫升乙醇的混合物在回流下攪拌 24 小時。在攪拌中冷卻之後，以吸濾器濾除沈澱物，於 4 毫升的 N-甲基吡咯烷酮(NMP)內在 130°C 下加熱 3 小時以及，在冷卻後，混合 15 毫升正庚烷然後攪拌之。然後以吸濾器濾除沈澱物並和二氯甲烷共同攪拌，再一次以吸濾器過濾然後乾燥。

產量：660 毫克 熔點：234°C

(d) 6-(2-乙基胺嘧啶-4-基)-3-氧-2,3-二氫嗒吡-4-羧酸

將 400 毫克 6-(2-乙基胺嘧啶-4-基)-3-氧-2,3-二氫嗒吡-4-羧酸乙酯、2 毫升四氫葉酸鹽(THF)、2 毫升水、2 毫升甲醇和 100 毫克氫氧化鋰的混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後於真空中移除揮發性成分。滴狀加入 2 當量濃度鹽酸而將 pH 調節至 4，以吸濾器濾除形成的沈澱物，於 10 毫升異丙醇內攪拌並利用吸濾器過濾及乾燥。

產量：200 毫克 熔點：322°C

(e) 6-(2-乙基胺嘧啶-4-基)-3-氧-2,3-二氫嗒吡-4-羧酸(2-氨基-4-氯苯基)醯胺

將 110 毫克 6-(2-乙基胺嘧啶-4-基)-3-氧-2,3-二氫嗒吡-4-羧酸、2 毫升 DMF 和 0.17 毫升三乙胺的溶液混合 192 毫克 Hatu 然後在室溫下攪拌 30 分鐘。然後加入 66 毫克 4-氯-苯二胺，以及在室溫下攪拌隔夜。將 5 毫升水加入混合物，稍微攪拌沈澱物然後以吸濾器過濾及乾燥。

產量：57 毫克 熔點：>300°C (分解)

(f) 4-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基胺嘧啶-4-基)-2H-嗒吡-3-酮

將 6-(2-乙基胺嘧啶-4-基)-3-氧-2,3-二氫嗒吡-4-羧酸(2-氨基-4-氯苯基)醯胺(50 毫克)在 100°C 下的 1 毫升冰醋

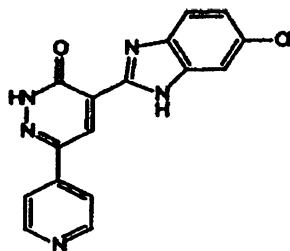
酸內攪拌 3 小時。冷卻之後，以吸濾器濾除沈澱物，於水性碳酸氫鈉溶液內攪拌後再一次以吸濾器過濾，然後以水清洗及在真空內乾燥。

產量：15 毫克 熔點： $>300^{\circ}\text{C}$ (分解)

5 以類似實施例 1 的方法製備下列實施例 5~14、17~23、26~33、38 和 40：

實施例 5

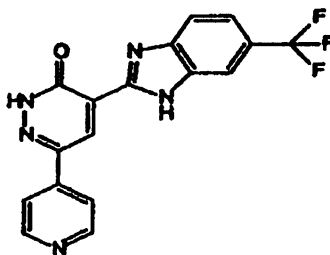
4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮



15 熔點： $>300^{\circ}\text{C}$ (分解)

實施例 6

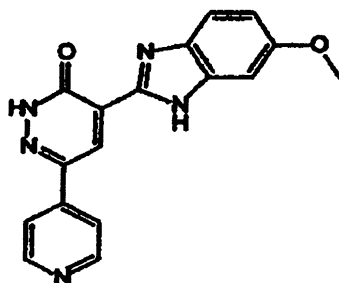
4-(6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮



20 熔點： $>300^{\circ}\text{C}$ (分解)

實施例 7

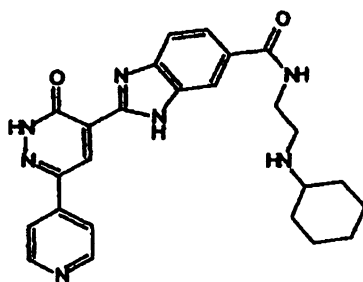
4-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮



熔點： $>300^{\circ}\text{C}$ (分解)

實施例 8

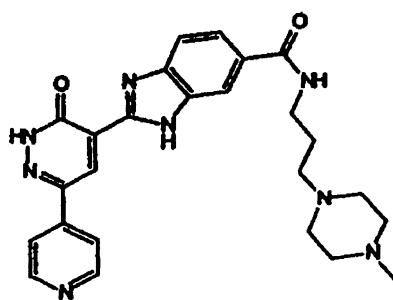
2-(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻吩-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(2-環己胺乙基)鹽胺



熔點： 271°C

實施例 9

2-(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻吩-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基]鹽胺

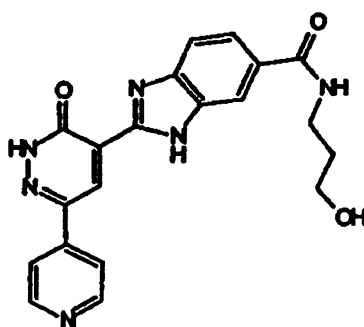


5

熔點： $>30^{\circ}\text{C}$ (分解)

● 實施例 10

2-(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氢嗪-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧
10 酸(3-羟丙基)酯胺

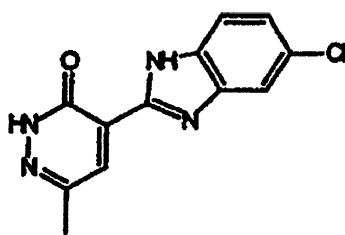


15

● 熔點： $>300^{\circ}\text{C}$ (分解)

20 實施例 11

4-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-2H-嗪-3-酮



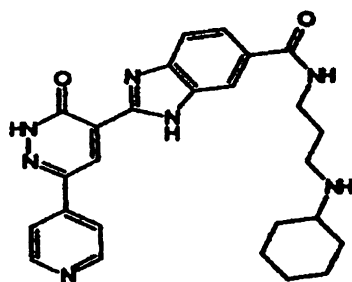
5

熔點： $>300^{\circ}\text{C}$ (分解)

實施例 12

2-(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(3-环己胺丙基)酯胺

10



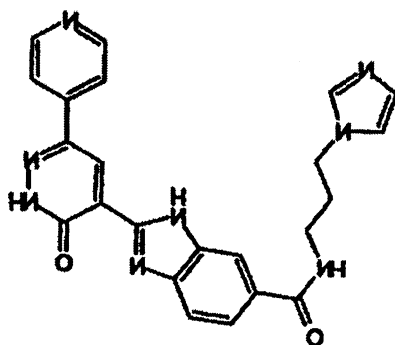
15

● 熔點：樹脂

實施例 13

2-(3-氧-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸(3-咪唑-1-基-丙基)酯胺

20



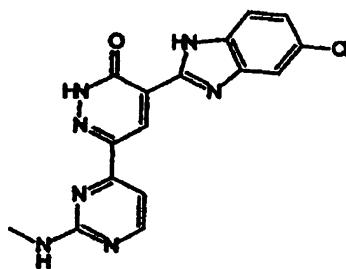
5

熔點：樹脂

實施例 14

4-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-甲胺基嘧啶-4-基)-2H-嗒咩-3-酮

10



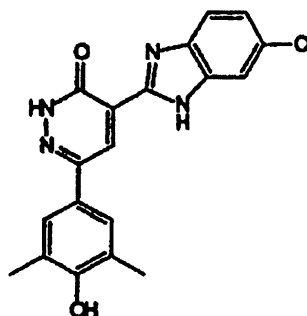
15

熔點：>300°C (分解)

實施例 15

4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-羥基-3,5-二甲基苯基)-2H-嗒咩-3-酮

20



(a) 混合 6-氯-3-氧-2,3-二氢嗒吡-4-羧基(2-胺基-5-氯苯基)醯胺和 6-氯-3-氧-2,3-二氢嗒吡-4-羧基(2-胺基-4-氯苯基)醯胺

將 6-氯-3-氧-2,3-二氢嗒吡-4-羧基(5 克；28.6 毫莫耳)溶
於四氢呋喃(250 毫升)和 DMF(1 毫升)的混合物內以及在冰
浴內冷卻至 8°C，然後以滴狀加入草酸醯氯(19.42 克；153
毫莫耳)。此混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後在真空內分
離溶劑。將殘留物溶解於 THF 內，然後再一次於室溫的真
空內分離揮發性成分。將殘留物溶解於四氢呋喃/DMF 內，
然後加入 4-氯-苯二胺(4.08 克；28.6 毫莫耳)和碳酸鉀(7.92
克；57.3 毫莫耳)。在室溫下攪拌 16 小時之後，於真空內移
除揮發性成分，將殘留物置於水內，然後以 2 當量濃度鹽酸
將溶液調節至 2。以吸濾器濾除沈澱物，然後利用管柱層析
法(矽膠，醋酸乙酯/正庚烷，梯度 0~80%)純化產物。

產量：1.0 克

(b) 6-氯-4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-嗒吡-3-酮

將 6-氯-3-氧-2,3-二氢嗒吡-4-羧基(2-胺基-5-氯苯基)醯
胺和 6-氯-3-氧-2,3-二氢嗒吡-4-羧基(2-胺基-4-氯苯基)醯
胺(1.0 克；1.67 毫莫耳)的混合物溶解於 100 毫升的冰醋酸內然
後在 120°C 下加熱 90 分鐘。以吸濾器分離出冷卻後的沈澱
物，然後在 40°C 的真空內進行乾燥。

產量：315 毫克

(c) 6-氯-4-[6-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-2H-噻吡-3-酮

將 6-氯-4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-噻吡-3-酮(315 毫克; 1.12 毫莫耳)溶解於 DMF(8.3 毫升)內，加入碳酸鈣(1.1 克; 3.36 毫莫耳)和(2-氯甲氧乙基)三甲基矽烷(467 毫克; 2.8 毫莫耳)，然後混合物在 60°C 下攪拌 2 小時，冷卻及過濾，然後利用管柱層析法(RP-HPLC，水中(+0.01%三氟醋酸)0~100%乙腈的梯度)純化產物。

產量：513 毫克

(d) 4-[6-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-(4-羥基-3,5-二甲苯基)-2-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-2H-噻吡-3-酮

將 6-氯-4-[6-氯-1-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-2H-噻吡-3-酮(100 毫克; 0.185 毫莫耳)和四個(三苯基膦)鈦(0)(0.15 當量)溶解於 DME 內，並使氫氣通過 10 分鐘。加入 2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯酚 2 毫莫耳水性碳酸鈉溶液(1 當量)和(2 當量)然後混合物在 95°C 下加熱 5 小時。在真空內移除揮發性成分，殘留物置於 DMF 內，然後利用管柱層析法(RP-HPLC，水中(+0.01%三氟醋酸)0~100%乙腈的梯度)純化產物。

產量：64 毫克

(e) 4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-羥基-3,5-二甲苯基)-2H-噻吡-3-酮

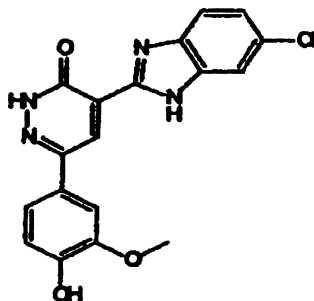
將溶於二氯甲烷：三氟醋酸/1：1 內的 4-[6-氯-1-(2-三甲
 5 矽烷基乙氧甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-(4-羥基-3,5-二甲苯
 基)-2-(2-三甲矽烷基乙氧甲基)-2H-噻吡-3-酮在室溫下攪拌
 30 分鐘。在真空內除去溶劑，然後將殘留物溶解於甲醇內，
 並加入 2 莫耳的氫氧化鈉。在室溫下將溶液攪拌 30 分鐘。
 完成反應之後，加入水並利用 2 當量濃度鹽酸進行酸化。以
 吸濾器濾除沈澱產物，然後利用管柱層析法(RP-HPLC，水
 10 中(+0.01%三氟醋酸)0~100%乙腈的梯度)進行純化。

產量：12.5 毫克。MS(ES+)m/z 367(M+H)

以實施例 15 的方法製備下列實施例 16、24、25、34~37、
 39 和 41：

實施例 16

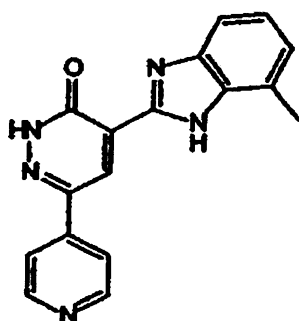
4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-羥基-3-甲氧苯基)-2H-噻吡
 -3-酮



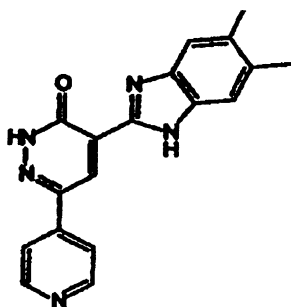
MS(ES+)m/z 369(M+H)

實施例 17

4-(7-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮

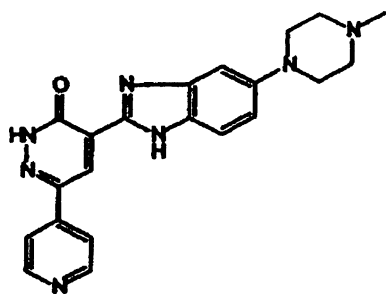
熔點： $>350^{\circ}\text{C}$ (分解)實施例 18

4-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮

熔點： $>350^{\circ}\text{C}$ (分解)

實施例 19

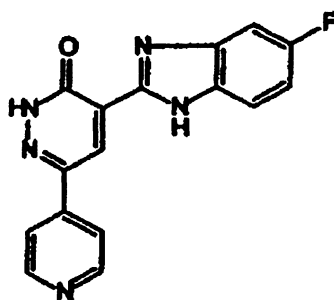
4-[5-(4-甲基哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮



熔點： $>350^{\circ}\text{C}$ (分解)

實施例 20

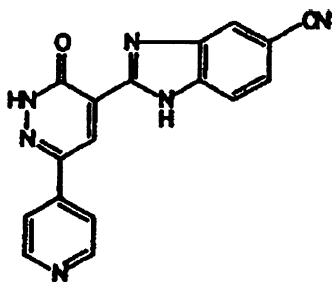
4-(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮



熔點： $>350^{\circ}\text{C}$ (分解)

實施例 21

4-(5-氟基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮



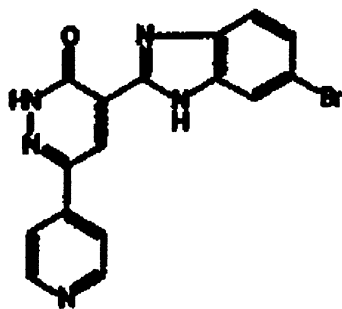
5

熔點： $>350^{\circ}\text{C}$ (分解)

實施例 22

4-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮

10



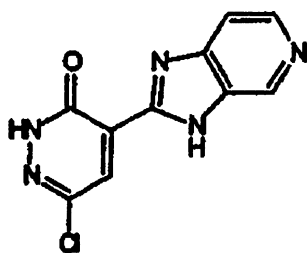
15

熔點： $>350^{\circ}\text{C}$ (分解)

實施例 23

6-氯-4-(3H-咪唑[4,5-c]吡啶-2-基)-2H-噻吩-3-酮

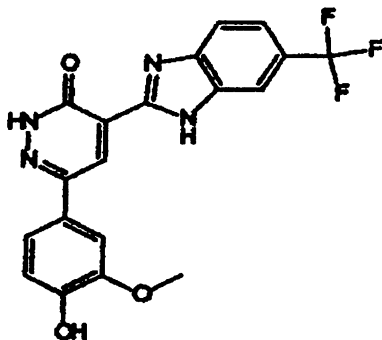
20



MS(ES⁺)m/z 248(M+H)

實施例 24

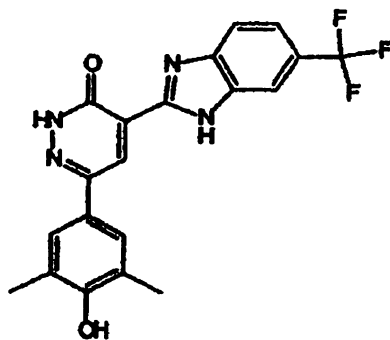
6-(4-羥基-3-甲氧苯基)-4-(6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-嘓咩-3-酮



MS(ES⁺)m/z 403(M+H)

實施例 25

6-(4-羥基-3,5-二甲苯基)-4-(6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-嘓咩-3-酮

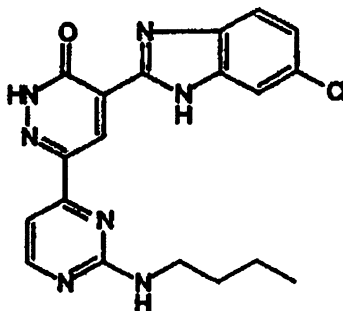


MS(ES⁺)m/z 401(M+H)

實施例 26

6-(2-丁基胺嘓咩-4-基)-4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-嘓咩

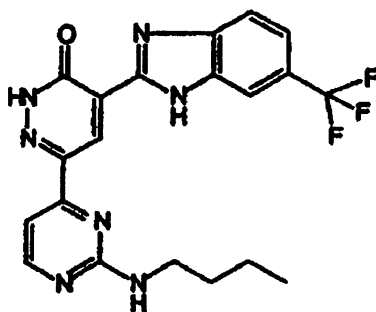
-3-酮



熔點：305°C

實施例 27

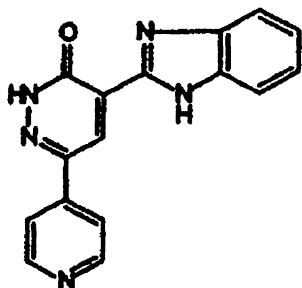
6-(2-丁基胺嘧啶-4-基)-4-(6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-嘧啶-3-酮



熔點：288°C

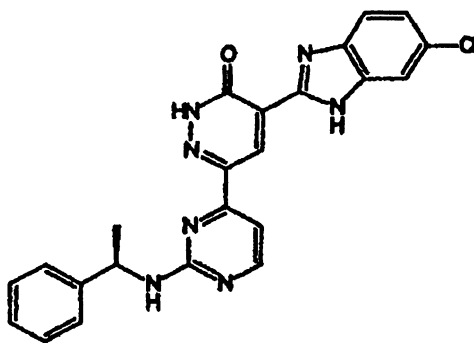
實施例 28

4-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮

熔點： $>350^{\circ}\text{C}$ (分解)實施例 29

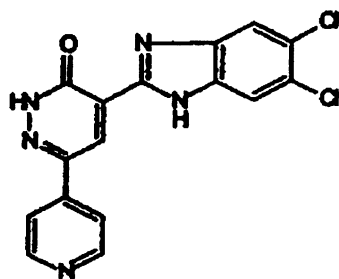
4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-((R)-1-苯乙基胺)吡啶-4-基]-2H-噻吡-3-酮

對稱

MS(ES⁺)m/z 444(M+H)實施例 30

4-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮；

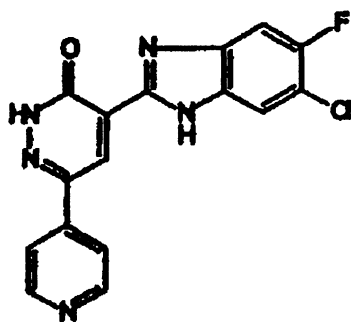
含醋酸化合物



MS(ES⁺)m/z 358(M+H)

實施例 31

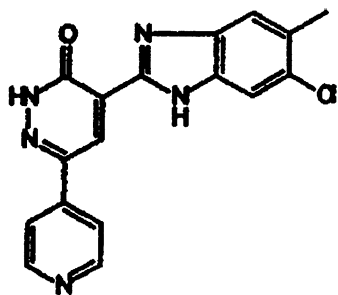
4-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮；含醋酸化合物



MS(ES⁺)m/z 342(M+H)

實施例 32

4-(6-氯-5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮；含醋酸化合物



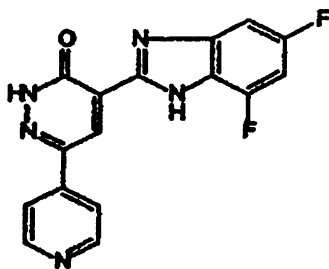
5

MS(ES+)m/z 338(M+H)

實施例 33

4-(5,7-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮；
含醋酸化合物

10



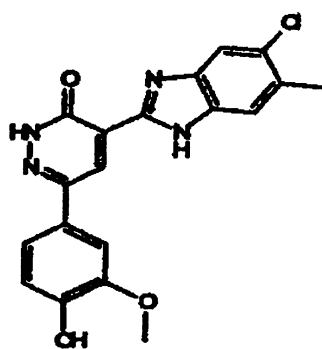
15

MS(ES+)m/z 326(M+H)

實施例 34

4-(5-氯-6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-羥基-3-甲氧苯基)-2H-噻吩-3-酮

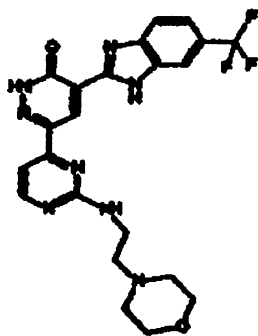
20



MS(ES+)m/z 383(M+H)

● 實施例 35

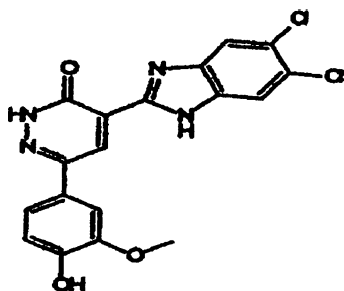
6-[2-(2-嗎啉-4-基-乙基胺)嘧啶-4-基]-4-(6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-噻吡-3-酮；含三氟醋酸化合物



MS(ES+)m/z 487(M+H)

● 實施例 36

4-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-羥基-3-甲氧苯基)-2H-噻吡-3-酮

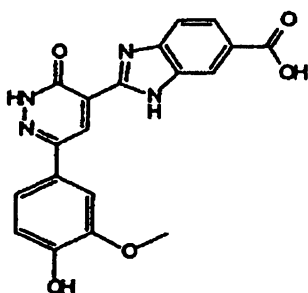


5

MS(ES+)m/z 403(M+H)

實施例 37

10 2-[6-(4-羥基-3-甲氧苯基)-3-氧-2,3-二氫嗒咩-4-基]-3H-苯并咪唑-5-羧酸

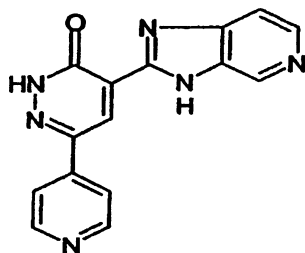


15

MS(ES+)m/z 379(M+H)

實施例 38

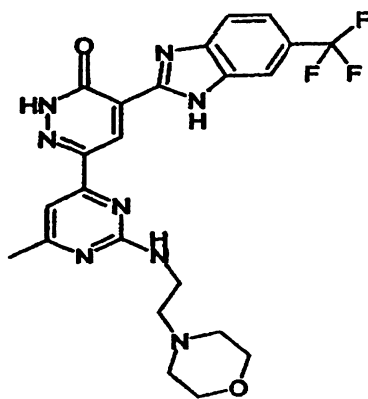
20 4-(3H-咪唑[4,5-c]吡啶-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-嗒咩-3-酮



MS(ES⁺)m/z 291(M+H)

實施例 39

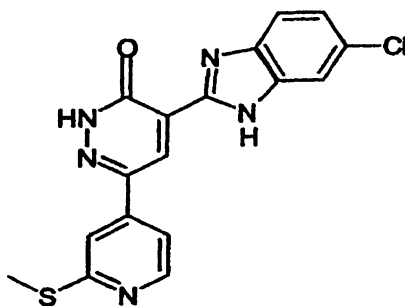
6-[6-甲基-2-(2-嗎啉-4-基-乙基胺)嘧啶-4-基]-4-(6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-噻吡-3-酮



MS(ES⁺)m/z 501(M+H)

實施例 40

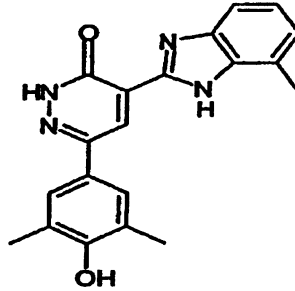
4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-甲磺基嘧啶-4-基)-2H-噻吡-3-酮



MS(ES⁺)m/z 371(M+H)

實施例 41

6-(4-羥基-3,5-二甲苯基)-4-(7-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-
 嘧啶-3-酮



MS(ES⁺)m/z 347(M+H)

確定 IC₅₀ 值的功能性測定：

利用塗佈鏈抗生物素的 96-孔快檢平盤(flashplate)測定式(I)化合物對抗 CDK2/週期素 E 激酶的力價。進行此測定時，將溶解於 1 mM 激酶緩衝液(50 mM Hepes、1 mM NaCl、5 mM MgCl₂ pH7.5)內的含生物素-Rb 肽基質(生物素-SACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPKKKGSTTR-OH)等量分裝成 110 微升以保存在-20℃下作為儲備溶液。試驗當日，溶解此一此等量溶液然後在激酶緩衝液內稀釋至 14.3 微莫耳，其含有臨時加入緩衝液內的 1 毫莫耳二硫蘇糖醇(DTT)。

為達到 10 μM 的終濃度(100 微升的反應體積)，快檢平盤之各孔內加入 70 微升的溶液。從 10 mM 儲備溶液在 DMSO 內進行抑制劑的系列稀釋以達到 1000 μM、333.3 μM、111.1 μM、37.03 μM、12.35 μM、4.11 μM 和 1.37 μM，然後全部

再於激酶緩衝液+DTT 內稀釋而獲得 DMSO 10%緩衝液(體積/體積)內的 100 μM 、33.3 μM 、11.1 μM 、3.7 μM 、1.24 μM 、0.41 μM 和 0.14 μM 。這些溶液各取 10 微升(或取 10 微升緩衝液+DTT 作為對照)轉置入測試盤孔內而可獲得 10 μM 、3.33 μM 、1.11 μM 、0.37 μM 、0.12 μM 、0.04 μM 和 0.01 μM 之終濃度的 1% DMSO(體積/體積)。在各孔內，加入混合 $^{33}\text{PyATP/ATP}$ 的 10 微升溶液而可得到 1 μM 終濃度及總共 1 微居里。激酶反應開始於藉由含 200 奈莫耳 CDK2/週期素 E 的激酶緩衝液+DTT(或緩衝液+DTT 作為空白溶液)內加入 10 微升而達到 20 nM 的終濃度。在加入各反應劑之後，搖動測定盤。在 30°C 下將以 650rpm 搖動的測定盤培養 30 分鐘。在培養結束時，測定盤以每孔 300 微升的 PBS (不含鈣和鎂)清洗三次。利用閃爍計數法測定肽內所含的 ^{33}P 。

下表係 CDK2/週期素 E 的測定結果：

實施例	IC50[μM]
1	0.124
5	0.026
6	0.214

【圖式簡單說明】

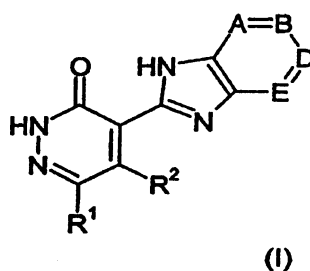
無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

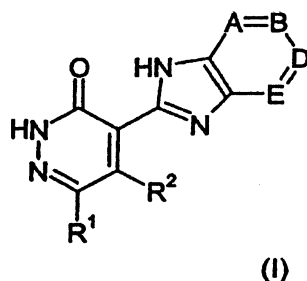
本發明係關於通式(I)之化合物，其取代基 A、B、D、E、 R^1 和 R^2 之定義詳述於說明中，以及係關於其生理上可忍受鹽類、製備該化合物的方法及其作為藥物的用途。



這些化合物係激酶抑制劑，特別指週期素依賴性激酶2(CDK2 激酶)抑制劑。

六、英文發明摘要：

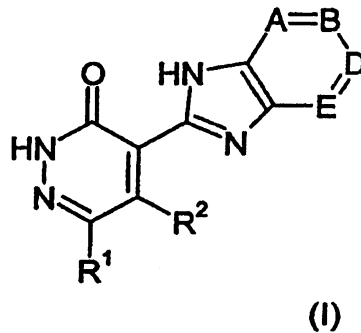
The invention relates to compounds of the general formula (I), where the definition of the substituents A, B, D, E, R¹ and R² are detailed in the description, and the physiologically tolerated salts thereof, a process for the preparation of these compounds and their use as pharmaceuticals.



These compounds are kinase inhibitors, in particular inhibitors of the kinase CDK2 (cyclin-dependent kinase 2).

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



其含義為：

10 A 係 CR^3 或 N；

B 係 CR^4 或 N；

D 係 CR^5 或 N；

E 係 CR^6 或 N；

其中取代基 A、B、D 和 E 最多可三個同時為 N；

15 R^1 係鹵素；

未被取代或至少經單基取代的 $C_1\sim C_{10}$ -烷基，

其取代基係選自含下列之基：

鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、

$-O-C(O)R^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、

20 $-NHC(S)R^7$ 、 $-C(S)NR^7R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、

$-NH-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-O-SO_2R^7$ 、 $-SO_2-O-R^7$ 、

芳基、雜芳基、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_6$ -

烷基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧

基或-OH 所單取代；

未被取代或至少經單取代的芳基或雜芳基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、-CN、-NO₂、-CH₂-R⁷、-OR⁷、-C(O)R⁷、
 -C(O)OR⁷、-O-C(O)R⁷、-NR⁷R⁸、-NHC(O)R⁷、
 -C(O)NR⁷R⁸、-NHC(S)R⁷、-C(S)NR⁷R⁸、-SR⁷、
 -S(O)R⁷、-SO₂R⁷、-NH₂SO₂R⁷、-SO₂NR⁷R⁸、
 -O-SO₂R⁷、-SO₂-O-R⁷、芳基、雜芳基、三氟甲基
 和三氟甲氧基，

以及芳基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₆-烷基、
 C₁~C₆-烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH
 所單取代；

R² 係氫或 C₁~C₁₀-烷基；

R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 係相互獨立選自含下列之基：

氫、鹵素、-CN、-NO₂、-CH₂-R⁸、-OR⁸、-C(O)R⁸、
 -C(O)OR⁸、-O-C(O)R⁸、-NR⁷R⁸、-NHC(O)R⁸、
 -C(O)NR⁷R⁸、-NHC(S)R⁸、-C(S)NR⁷R⁸、-SR⁸、
 -S(O)R⁸、-SO₂R⁸、-NH₂SO₂R⁸、-SO₂NR⁷R⁸、
 -O-SO₂R⁸、-SO₂-O-R⁸、芳基、雜芳基、雜環基、
 三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₆-
 烷基、C₁~C₆-烷氧基、氧基、鹵素、三氟甲基、三
 氟甲氧基或-OH 所單取代；

R⁷ 和 R⁸ 係相互獨立之：

氫；

未被取代或至少經單取代的 $C_1\sim C_{10}$ -烷基、 $C_2\sim C_{10}$ -烯基、 $C_2\sim C_{10}$ -炔基、雜環基、芳基或雜芳基，

其中取代基係選自含下列之基：

5 雜芳基、雜環基、芳基、鹵素、-OH、氧基、 $C_1\sim C_{10}$ -烷氧基、($C_1\sim C_{10}$ -烷基)硫基-、-COOH、-COO-($C_1\sim C_6$ -烷基)、-CONH₂、三氟甲基、三氟甲氧基、-CN、-NH₂、($C_1\sim C_{10}$ -烷基)胺基-和雙($C_1\sim C_{10}$ -烷基)胺基-，

10 以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_6$ -烷基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟、氯或-OH 所單取代；

雜芳基係含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子的 5 至 10-員、芳香族、單-或雙環雜環；

15 芳基係 5 至 10-員、芳香族、單-或雙環系統；

雜環基係含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子的 5 至 10-員、非芳香族、單-或雙環雜環；

或其生理上可忍受鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中式(I)的含意為：

- 20 A 係 CR^3 ；
 B 係 CR^4 或 N；
 D 係 CR^5 或 N；
 E 係 CR^6 ；
 R^1 係氟、氯、溴；

未被取代或至少經單取代的 $C_1\sim C_6$ -烷基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、 $-OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^7H$ 、 $-NR^7(C_1\sim C_6\text{-烷基-})$ 、 $-C(O)NR^7H$ 、 $-SR^7$ 、芳基、雜

芳基、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_6$ -烷基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH 所單基取代；

未被取代或至少經單取代的芳基或雜芳基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、 $-CH_2-R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^7H$ 、 $-NR^7(C_1\sim C_6\text{-烷基-})$ 、 $-C(O)NR^7H$ 、 $-SR^7$ 、芳基、雜

芳基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及芳基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_6$ -烷基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH 所單基取代；

R^2 係氫或 $C_1\sim C_6$ -烷基；

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 係相互獨立選自含下列之基：

氫、鹵素、 $-CN$ 、 $-CH_2-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、

$-C(O)OR^8$ 、 $-NR^8H$ 、 $-NR^8(C_1\sim C_6\text{-烷基-})$ 、

$-C(O)NR^8H$ 、 $-SR^8$ 、 $-SO_2NR^8H$ 、 $-SO_2R^8$ 、芳基、雜

芳基、雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_6$ -烷基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、氧基、鹵素、三氟甲基、三

氟甲氧基或-OH 所單取代；

R^7 和 R^8 係相互獨立之：

氫；

未被取代或至少經單取代的 $C_1\sim C_6$ -烷基、雜環基、苯基或雜芳基，

其中取代基係選自含下列之基：

雜芳基、雜環基、苯基、氟、氯、溴、-OH、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、-NH₂、($C_1\sim C_6$ -烷基)胺基-和雙($C_1\sim C_6$ -烷基)胺基-

以及雜環基、苯基和雜芳基可依次至少被 $C_1\sim C_3$ -烷基、 $C_1\sim C_3$ -烷氧基、氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟、氯或-OH 所單取代；

雜芳基係咪唑基、苯硫基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、苯并[b]苯硫基、噻唑[3,2-b][1,2,4]三唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、苯并咪唑基、吲哚基或 1,3-苯并二噁茂基；

芳基係萘基、二氫茛基或苯基；

雜環基係 2-氧-氮雜環庚烷基、四氫呋喃基、1,3-二氧戊環基、嗎啉基、吡咯烷基或哌啶基；

或其生理上可忍受鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中式(I)的含意為：

A 係 CR^3 ；

B 係 CR^4 或 N；

D 係 CR^5 ；

E 係 CR^6 ；

R^1 係氯；

5

未被取代或至少經單取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷基，

其中取代基係選自含下列之基：

氟、氯、-OH、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷氧基、- NH_2 、($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷基)

胺基-、雙($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷基)胺基-、-NH(雜環基-($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -

烷基-))、-NH(芳基-($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷基-))、雜環基、芳基

和雜芳基，

以及雜環基、芳基和雜芳基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -

烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ -烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲

氧基或-OH 所單取代；

未被取代或至少經單取代的苯基、吡啶基、嘧啶

基、吡唑基、苯硫基、噁唑基、異噁唑基、苯并[b]

苯硫基、1,3-苯并二噁茂基或噻唑[3,2-b][1,2,4]三

唑基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、- $\text{CH}_2\text{-R}^7$ 、- OR^7 、- C(O)R^7 、- C(O)OR^7 、- NR^7H 、

- $\text{NR}^7(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基-})$ 、- $\text{C(O)NR}^7\text{H}$ 、- SR^7 、芳基、雜

芳基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及芳基和雜芳基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷基、

$\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH

所單取代；

R^2 係氫；

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 係相互獨立選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{NR}^8(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、雜環基、

三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜環基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷}$

氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或 $-\text{OH}$ 所單

取代；

R^7 和 R^8 係相互獨立之：

氫；

未被取代或至少經單取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基}$ 、雜環

基、苯基或雜芳基，

其取代基係選自含下列之基：

雜芳基、雜環基、苯基、氟、氯、溴、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-}$

烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-}$

烷基)胺基-和雙 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-烷基})$ 胺基-，

以及雜環基、苯基和雜芳基可依次至少被 $\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{-}$

烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{-烷}$ 氧基、氧基、三氟甲基、三氟甲氧

基、氟、氯或 $-\text{OH}$ 所單取代；

雜芳基係咪唑基、苯硫基、呋喃基、噁唑基、異噁唑

基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、苯并[b]苯硫基、噻唑

[3,2-b][1,2,4]三唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、

1,2,3,4-四氫喹啉基、苯并咪唑基、吲哚基或 1,3-苯并

二噁茂基；

芳基較佳係萘基、二氫茛基或苯基；

雜環基較佳係 2-氧氮雜環庚烷基、四氫呋喃基、1,3-二氧戊環基、嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌啶基；

或其生理上可忍受鹽類。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中式(I)的含意為：

A 係 CR^3 ；

B 係 CR^4 或 N；

D 係 CR^5 ；

E 係 CR^6 ；

R^1 係未被取代或至少經單取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯硫基、噁唑基、異噁唑基、苯并[b]苯硫基、苯并二噁茂基或噻唑[3,2-b][1,2,4]三唑基，

其中取代基係選自含下列之基：

鹵素、 $C_1\sim C_6$ -烷基、苯基- $(C_1\sim C_6$ -烷基)-、-OH、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、 $(C_1\sim C_6$ -烷基)硫基-、-O-苯基、-C(O)OH、-C(O)O- $(C_1\sim C_6$ -烷基)、-NH₂、-N($C_1\sim C_6$ -烷基)₂、-NH($C_1\sim C_6$ -烷基)、-NH(胺基- $(C_1\sim C_6$ -烷基-))、-NH(($C_1\sim C_6$ -烷基)胺基- $(C_1\sim C_6$ -烷基-))、-NH(雙($C_1\sim C_6$ -烷基)胺基- $(C_1\sim C_6$ -烷基-))、-NH(雜環基- $(C_1\sim C_6$ -烷基-))、-NH(雜芳基- $(C_1\sim C_6$ -烷基-))、-NH(苯基- $(C_1\sim C_6$ -烷基-))、-C(O)NH₂、

-C(O)NH-(C₁~C₆-烷基)、三氟甲基、三氟甲氧基、
苯基和雜芳基，

以及雜環基、苯基和雜芳基可依次至少被 C₁~C₃-
烷基、C₁~C₃-烷氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲
氧基或-OH 所單取代；

R² 係氫；

R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 係相互獨立選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、-CN、C₁~C₆-烷基、-OH、C₁~C₆-
烷氧基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁~C₆-烷基)、-NH₂、
-N(C₁~C₆-烷基)₂、-NH(C₁~C₆-烷基)、-NH(胺基
-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(羥基-(C₁~C₆-烷基-))、
-NH((C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雙
(C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雜環基
-(C₁~C₆-烷基-))、-NH(雜芳基-(C₁~C₆-烷基-))、
-NH(苯基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH₂、
-C(O)NH-(C₁~C₆-烷基)、-C(O)N-(C₁~C₆-烷基)₂、
-C(O)NH(C₁~C₆-烷基)、-C(O)NH(胺基-(C₁~C₆-烷
基))、-C(O)NH(羥基-(C₁~C₆-烷基-))、
-C(O)NH((C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、
-C(O)NH(雙(C₁~C₆-烷基)胺基-(C₁~C₆-烷基-))、
-C(O)NH(雜環基-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH(雜芳基
-(C₁~C₆-烷基-))、-C(O)NH(苯基-(C₁~C₆-烷基-))、
雜環基、三氟甲基和三氟甲氧基，

以及雜芳基、雜環基和苯基可依次至少被 C₁~C₆-

烷基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OH 所單取代；

雜芳基係咪唑基、苯硫基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、苯并[b]苯硫基、噻唑[3,2-b][1,2,4]三唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、苯并咪唑基、吲哚基或 1,3-苯并二噁茂基；

雜環基係 2-氧氮雜環庚烷基、四氫呋喃基、1,3-二氧戊環基、嗎啉基、吡咯烷基、哌啶基或哌啶基；或其生理上可忍受鹽類。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中式(I)的含意為：

A 係 CR^3 ；

B 係 CR^4 或 N；

D 係 CR^5 ；

E 係 CR^6 ；

R^1 係吡啶-4-基、2-乙基胺嘧啶-4-基、2-(2-嗎啉-4-基乙胺)-嘧啶-4-基、2-甲基胺嘧啶-4-基、6-甲基-2-(2-嗎啉-4-基乙胺)嘧啶-4-基、2-(1-苯乙基胺)嘧啶-4-基、3-甲氧基-4-羥苯基或 4-丁基胺嘧啶-4-基；

R^2 係氮；

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 係相互獨立選自含下列之基：

氫、氟、氯、溴、-CN、-C(O)NH(2-環己基-胺乙基-)、-C(O)NH(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基-)、

-C(O)NH(3-羥丙基-)、-C(O)NH(3-環己基胺丙基-)
-)、甲基、乙基和三氟甲基；

或其生理上可忍受鹽類。

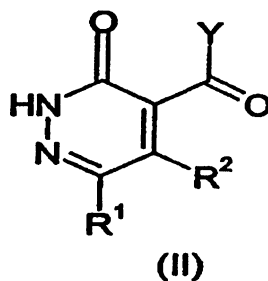
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其選
自由下列組成之族群中：

4-(6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻
吩-3-酮、4-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-甲胺基-噻
吩-4-基)-2H-噻吩-3-酮、4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-
羥基-3-甲氧基-苯基)-2H-噻吩-3-酮、4-(5-氟-1H-苯并
咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮、6-(2-丁胺基-噻
吩-4-基)-4-(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-噻吩-3-酮、
4-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮、4-(6-
氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-((R)-1-苯基-乙胺基)-吡啶
-4-基]-2H-噻吩-3-酮、4-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-
基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮、6-[2-(2-嗎啉-4-基-乙胺
基)-噻吩-4-基]-4-(6-三氟甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-2H-
噻吩-3-酮和 4-(3H-咪唑[4,5-c]吡啶-2-基)-6-吡啶-4-基
-2H-噻吩-3-酮；

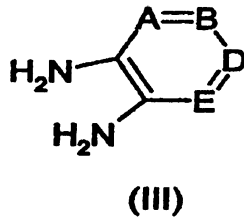
或其生理上可忍受鹽類。

7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物以及其
生理上可忍受鹽類，其可作為藥劑。
8. 一種如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物以
及其生理上可忍受鹽類之用途，其用於製造為 CDK2
抑制劑之藥物。

9. 一種如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物以及其生理上可忍受鹽類之用途，其用於製造預防和/或治療癌症之藥物。
10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該癌症係固態腫瘤或白血病。
11. 一種醫藥組成物，其包含有效劑量的至少一種如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物或其生理上可忍受鹽類以及一種生理上可忍受的載體。
12. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物的型式可為丸劑、錠劑、膜衣錠劑、糖錠、顆粒、膠囊、明膠軟膠囊、水性溶液、酒精溶液、油性溶液、糖漿、乳劑、懸浮液、栓劑、藥糖(pastille)、注射或注入液、軟膏、酏劑、乳霜、乳液、粉末、噴灑劑、經皮治療系統、鼻噴霧劑、氣溶膠、氣溶膠混合物、微膠囊、植體、桿狀體或貼片。
13. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 6 項之化合物的方法，其包括使式(II)化合物



和式(III)化合物反應



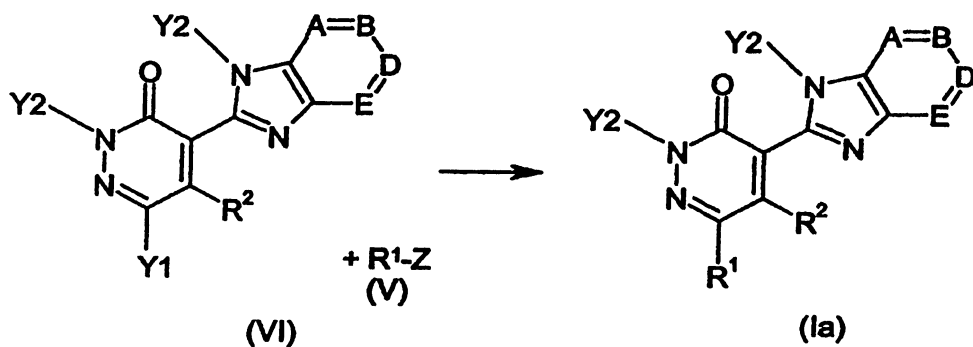
其中

(a) Y 係一解離基，以及利用酸或脫水劑進行環化作用；或

(b) Y 等於氫，以及藉由氧化進行環化作用，特別指氧；

在環化之後，取代基 A、B、D、E、 R^1 和 R^2 在適當時可被修飾。

14. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物的方法，其包括在鈀複合物存在下使式(VI)化合物和式(V)化合物反應而獲得式(Ia)化合物，其適當時可在後續中脫去保護基 Y2，



其中 Y1 等於鹵素、 $B(OH)_2$ 或 $Sn(C_1 \sim C_{10}\text{-烷基})$ 及 Y2 等於 H 或一保護基，

以及 Z 等於 $B(OH)_2$ 、 $B(C_1 \sim C_{10}\text{-烷基})_2$ 、 $Sn(C_1 \sim C_{10}\text{-烷基})_3$ 、 $Zn(C_1 \sim C_{10}\text{-烷基})$ 或鹵素及 R^1 等於未被取代或至少經單取代之芳基或雜芳基。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。無

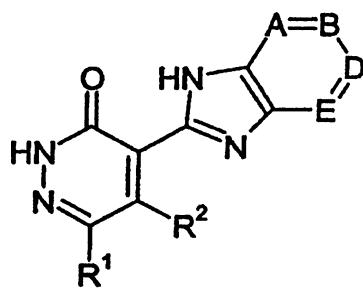
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

20