

發明專利說明書 200426148

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92135619

C07D 403/12, 209/34, 239/42,

※申請日期：92 年 12 月 16 日

※IPC 分類：405/14, 409/14, A61K 31/506,

31/404, A61P 35/00

壹、發明名稱：

(中) 治療異常細胞生長之嘧啶衍生物類

(外) Pyrimidine derivatives for the treatment of abnormal cell growth

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 傑 倫伯

(英) 1. LUMB, J. TREVOR

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 約翰 凱斯

(英) KATH, JOHN CHARLES

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U. S. A.

2. 姓 名：(中) 麥克 路力歐

(英) LUZZIO, MICHAEL JOSEPH

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Pfizer Global Research and Development Eastern Point Road,
Groton, CT 06340 U.S.A.

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2002/12/20 ; 60/435,670 ☒ 有主張優先權

2. 美國 ; 2003/09/05 ; 60/500,742 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書 200426148

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92135619

C07D 403/12, 209/34, 239/42,

※申請日期：92 年 12 月 16 日

※IPC 分類：405/14, 409/14, A61K 31/506,

31/404, A61P 35/00

壹、發明名稱：

(中) 治療異常細胞生長之嘧啶衍生物類

(外) Pyrimidine derivatives for the treatment of abnormal cell growth

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 傑 倫伯

(英) 1. LUMB, J. TREVOR

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

參、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 約翰 凱斯

(英) KATH, JOHN CHARLES

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U. S. A.

2. 姓 名：(中) 麥克 路力歐

(英) LUZZIO, MICHAEL JOSEPH

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Pfizer Global Research and Development Eastern Point Road,
Groton, CT 06340 U.S.A.

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2002/12/20 ; 60/435,670 ☒ 有主張優先權

2. 美國 ; 2003/09/05 ; 60/500,742 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於有用於治療在哺乳類中的異常細胞生長(如癌症)之新穎嘧啶衍生物。本發明也關於使用這些化合物治療在哺乳類(尤其係人類)的異常細胞生長之方法及包括這些化合物之醫藥組成物。

【先前技術】

已知由於細胞 DNA 部位轉變成癌基因(即基因在激活時會因起惡性腫瘤細胞的生成)而使細胞可能成癌性細胞。許多癌基因編碼能夠引起細胞轉變之變種酪胺酸激酶之蛋白質。另一選擇係正常的原致癌基因酪胺酸激酶之過度表現也可能引起增殖異常，有時會引起惡性顯型。

受體酪胺酸激酶係間隔細胞膜之酵素，其支配生長因子(如表皮生長因子)之細胞外結合區域、轉薄膜區域及具有作為使蛋白質中的特異性酪胺酸激酶殘基磷酸化及因此影響細胞增殖之激酶功能的細胞內部位。其它的受體酪胺酸激酶包括 c-erbB-2、c-met、tie-2、PDGFR 及 VEGFR。已知這些激酶常常以變種表現在常見的人類癌症中，如乳癌、胃腸道癌(如結腸、直腸或胃癌)、白血病及卵巢癌、支氣管癌或胰臟癌。也已證明支配酪胺酸激酶活性之表皮生長因子受體(EGFR)在許多癌症中突變及/或過度表現，如在腦、肺、鱗狀細胞、膀胱、胃、乳房、頭和頸、食道、婦科及甲狀腺腫瘤中。

(2)

因此，已承認以受體酪胺酸激酶之抑制劑用作哺乳類癌細胞生長之選擇性抑制劑。例如，爾伯司它汀(erbstatin)(酪胺酸激酶抑制劑)以選擇性減弱在移植表現表皮生長因子受體酪胺酸激酶(EGFR)，但是不影響未表現 EGF 受體之另一種瘤生長之人類乳腺癌的無胸腺裸鼠中的生長。因此，特定的受體酪胺酸激酶之選擇性抑制劑有用於治療在哺乳類中的異常細胞生長，特別係癌症。除了受體酪胺酸激酶之外，特定的非受體酪胺酸激酶(如 FAK(黏著斑激酶)、lck、src、abl 或絲胺酸/蘇胺酸激酶(例如，週期素依賴型激酶))之選擇性抑制劑有用於治療在哺乳類中的異常細胞生長，特別係癌症。FAK 也係已知的蛋白質-酪胺酸激酶 2，PTK2。

確信的證據說明 FAK(細胞質內之非受體酪胺酸激酶)在細胞間質轉導途徑中扮演基本的角色(Clark 及 Brugge 1995, Science 268:233-239)，並且其變種激活作用與腫瘤移轉潛在性的增加有關連(Owens 等人 1995, Cancer Research 55:2752-2755)。FAK 最初證實為在以 v-Src 轉變之細胞中高度酪胺酸磷酸化之 125kDa 蛋白質。接著發現 FAK 係使在培育之細胞與在其下層之基質層之間的接觸點及強烈的酪胺酸磷酸化作用位置區域化之黏著斑之酪胺酸激酶。使 FAK 磷酸化及因此以回應與整合素結合之細胞外間質(ECM)而激活。最近的研究論證以在 FAK 中伴隨腫瘤的侵入轉變作用及減弱 FAK 的表現作用增加的 mRNA 值(經由反義寡核苷酸的使用)誘發在腫瘤細胞中的細胞凋

(3)

零(Xu 等人 1996, Cell Growth and Diff. 7:413-418)。除了表現在大部份的組織型式之外，在大部份的人類癌症中發現上升的 FAK 值，特別係在高度侵入性轉移細胞中。

也已證明各種化合物(如苯乙烯衍生物)具有酪胺酸激酶抑制特性。5 件歐洲專利發表案(即 EP 0 566 226 A1(於 1993 年 10 月 20 日發表)、EP 0 602 851 A1(於 1994 年 6 月 22 日發表)、EP 0 635 507 A1(於 1995 年 1 月 25 日發表)、EP 0 635 498 A1(於 1995 年 1 月 25 日發表)及 EP 0 520 722 A1(於 1992 年 12 月 30 日發表))論及特定的雙環系衍生物(特別係喹啉衍生物)，其具有以其酪胺酸激酶抑制特性引起的抗癌特性。

世界專利申請案 WO 92/20642(於 1992 年 11 月 26 日發表)也論及作為有用於抑制異常細胞增殖之酪胺酸激酶抑制劑之特定的雙-單及雙環系芳基及雜芳基化合物。世界專利申請案 WO 96/16960(於 1996 年 6 月 6 日發表)、WO 96/09294(於 1996 年 3 月 6 日發表)、WO 97/30034(於 1997 年 8 月 21 日發表)、WO 98/02434(於 1998 年 1 月 22 日發表)、WO 98/02437(於 1998 年 1 月 22 日發表)及 WO 98/02438(於 1998 年 1 月 22 日發表)也論及作為對相同目的有用的酪胺酸激酶抑制劑之經取代雙環系雜芳族衍生物。

在 2002 年 12 月 20 日提出申請之美國專利申請序號第 60/435,670 號(委任待審案第 PC25339 號)係關於廣泛的新穎嘧啶衍生物類別，其係 FAK 之選擇性抑制劑。照此

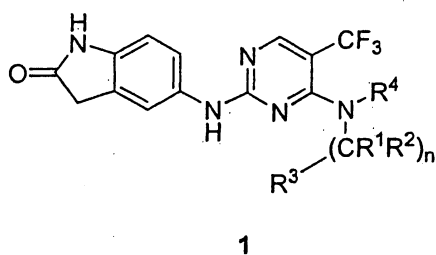
(4)

情況的這些化合物有用於治療異常之細胞生長。

因此，仍對有用於治療在哺乳類中的異常細胞生長(如癌症)之特定的受體及非受體酪胺酸激酶額外的選擇性抑制劑有需求。本發明係提供新穎嘧啶衍生物，其係非受體酪胺酸激酶(FAK)之選擇性抑制劑及有用於治療異常之細胞生長。

【發明內容】

本發明係關於式 1 化合物



或其在醫藥上可接受之鹽、媒合物、水合物或前體藥物，

其中 n 係從 1 至 3 之整數；

每一個 R^1 係獨立選自氫、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之取代基；其先決條件係上述 R^1 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及將該 R^1 取代基 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環

(5)

基、 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 基視需要以1或3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代，其先決條件係上述視需要之 R^1 部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

每一個 R^2 係獨立選自氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 之取代基，其先決條件係任何上述 R^2 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及將該 R^2 取代基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 視需要以1或3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以1至3個 R^5 基取代，其先決條件係上述視需要之 R^2 部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

(6)

可取 R^1 及 R^2 和與彼等附著之原子(類)一起形成環系基、 $-(C_3-C_{10})$ -環烷基或 $-(C_2-C_9)$ 雜環基，其中將該環系基視需要以 1 至 3 個選自氫、鹵素、羥基、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6)烷基)$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之部份取代，其中可將該環系基之該 $-(C_2-C_6)$ 烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基部份視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代，並將該環系基視需要以 1 至 3 個選自 $-(C=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之成份間斷，其先決條件係任何上述環系基部份及成份可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

R^3 係適合的取代基，其包括(但不限於此)：

(a) 氫；

(b) $-(C_6-C_{10})$ 芳基或 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基，將其視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-P(O)(O-(C_1-C_6)烷基)_2$ 、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜環基、 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_6)烷基$ 、 $-NHSO_2(C_3-C_6)環烷基$ 、 $-N((C_1-C_6)烷基)(SO_2-C_1-C_6)烷基$ 、 $-N((C_1-C_6)烷基)(SO_2(C_3-C_6)環烷基)$ 、 $-O(C_1-C_6)烷基$ 、 $-O-SO_2(C_1-C_6)烷基$ 、 $-(CO)(C_1-C_6)烷基$ 、 $-(CO)CF_3$ 、 $-(CO)(C_3-C_{10})環烷基$ 、 $-(CO)(C_6-C_{10})芳基$ 、 $-(CO)(C_2-C_9)雜環基$ 、 $-(CO)(C_1-C_9)雜芳基$ 、

(7)

(CO)O(C₁-C₆) 烷基、-(CO)O(C₃-C₁₀) 環烷基、-(CO)O(C₆-C₁₀) 芳基、-(CO)O(C₂-C₉) 雜環基、-(CO)O(C₁-C₉) 雜芳基、-(CO)(C₁-C₆) 烷基-O(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(C₃-C₆) 環烷基、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₂NH(C₁-C₆) 烷基、-SO₂NH(C₃-C₆) 環烷基、-SO₂N((C₁-C₆) 烷基)₂、-SO₂N((C₃-C₆) 環烷基)₂、-SO₂NR⁵R⁶ 及 -SO₂N(C₁-C₆) 烷基-(C₆-C₁₀) 芳基之部份取代；其中將該 -(C₆-C₁₀) 芳基或 -(C₁-C₉) 雜芳基視需要以 1 至 3 個選自 -(C=O)、-SO₂、-S-、-O-、-N-、-NH- 及 -NR⁵ 之成份間斷；並可取 R³(b) 基之該 NR⁵R⁶ 的 R⁵ 及 R⁶ 和與彼等附著之原子類一起形成 -(C₂-C₉) 雜環基；

(c) -(C₃-C₁₀) 環烷基、-(C₂-C₉) 雜環基及 -(C₁-C₆) 烷基-(C₂-C₉) 雜環基，將其視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 烷基-P(O)(O-(C₁-C₆) 烷基)₂、-(C₃-C₁₀) 環烷基、(C₆-C₁₀) 芳基、(C₂-C₉) 雜環基、-(C₁-C₉) 雜芳基、-NR⁵R⁶、-NSO₂(C₁-C₆) 烷基、-NHSO₂(C₃-C₆) 環烷基、-N((C₁-C₆) 烷基)(SO₂-C₁-C₆) 烷基)、-N((C₁-C₆) 烷基)(SO₂(C₃-C₆) 環烷基)、-O(C₁-C₆) 烷基、-O-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-O-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-(CO)(C₁-C₆) 烷基、-(CO)CF₃、-(CO)(C₃-C₁₀) 環烷基、-(CO)(C₆-C₁₀) 芳基、-(CO)(C₂-C₉) 雜環基、-(CO)(C₁-C₉) 雜芳基、-(CO)O(C₁-C₆) 烷基、-(CO)O(C₃-C₁₀) 環烷基、-(CO)O(C₆-C₁₀) 芳基、-(CO)O(C₂-C₉) 雜環基、-(CO)O(C₁-C₉) 雜芳基、-(CO)(C₁-C₆) 烷基-O(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(C₃-C₆) 環

(8)

烷基、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基之部份取代；其中將該 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基視需要以 1 至 3 個選自 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{NR}^5$ 之成份間斷；並可取 $\text{R}^3(\text{b})$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基；

(d) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，將其視需要以 1 至 3 個選自鹵素、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}-\text{P}(\text{O})(\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 (C_2-C_9) 雜環基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基}$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})(\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})(\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-(\text{CO})\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CO})(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、 $-(\text{CO})(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CO})(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基、 $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基}$ 、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基之部份取代；其中將該 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基視需要以 1 至 3 個選自 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{NR}^5$ 之成份間斷；

(9)

SO_2 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{NR}^5$ 之成份間斷；並可取 $\text{R}^3(\text{b})$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基；

以及其中將每一個 $\text{R}^3(\text{b})-(\text{d})$ 取代基、部份或成份視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之基取代，其先決條件係上述 $\text{R}^3(\text{b})-(\text{d})$ 取代基、部份、成份或基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取該 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 基的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基；

R^4 係選自氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基之取代基，其中將 R^4 取代基之該 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^5_2$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代；其先決條件係上述 R^4 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取該 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 基之 R^5 及 R^8 和與彼等附著之原子類一起形

(10)

成 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基或 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

R^5 及 R^6 係各自為獨立選自氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基之取代基，其中將 R^5 或 R^6 取代基之該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-NH(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-NH(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-NH(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-N((C_3-C_7) \text{ 環烷基})_2$ 、 $-N((C_2-C_9) \text{ 雜環基})_2$ 、 $-N((C_6-C_{10}) \text{ 芳基})_2$ 、 $-N((C_1-C_9) \text{ 雜芳基})_2$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-O(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^7$ 及 $-CONR^7R^8$ 之部份取代，其先決條件係上述 R^5 或 R^6 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取該 $-CONR^7R^8$ 基之 R^7 及 R^8 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基；

可取 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子(類)一起形成環系基、 $-(C_3-C_{10})$ -環烷基或 $-(C_2-C_9)$ 雜環基，其中將該環系基視需要以 1 至 3 個選自氫、鹵素、羥基、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-$

(11)

$\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將該環系基之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基部份視需要以 1 至 3 個 R^7 基取代，並將該環系基視需要以 1 至 3 個選自 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{NR}^5$ 之成份間斷，其先決條件係任何上述環系基部份或成份可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

R^7 係選自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基之取代基，其中將 R^7 取代基之該 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5_2$ 及 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之部份取代，其先決條件係上述 R^7 取代基或部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

R^8 係選自氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基之取代基，其中將 R^8 基之該 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^9_2$ 、 OR^9 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{10}$ 及 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 之部份取代，其先決條件係上述 R^8 取代基或部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 之 R^{10} 及 R^{11} 和與彼等附著之原子類一起形

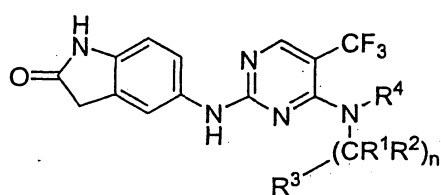
(12)

成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

R^9 及 R^{10} 係各自為 $-(C_1-C_6)$ 烷基，並可和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；以及

R^{11} 係氫或 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

在較佳的具體實施例中，本發明係關於式 1 化合物



1.

或其在醫藥上可接受之鹽、媒合物、水合物或前體藥物，

其中 n 係從 1 至 3 之整數；

每一個 R^1 係獨立選自氫、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之取代基；其先決條件係上述 R^1 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及將該 R^1 取代基 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 基視需要以 1 或 3 個獨立選自

(13)

氫、鹵素、羥基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代，其先決條件係上述視需要之 R^1 部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

每一個 R^2 係獨立選自氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 之取代基，其先決條件係任何上述 R^2 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及將該 R^2 取代基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代，其先決條件係上述視需要之 R^2 部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

可取 R^1 及 R^2 和與彼等附著之原子(類)一起形成環系基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -環烷基或 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基，其中將該環系基視需要以 1 至 3 個選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、-

(14)

CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6)烷基)$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之部份取代，其中可將該環系基之該 $-(C_2-C_6)$ 烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基部份視需要以1至3個 R^5 基取代，並將該環系基視需要以1至3個選自 $-(C=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之成份間斷，其先決條件係任何上述環系基部份及成份可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

R^3 係選自以下之取代基：

(a) 氫；

(b) $-(C_6-C_{10})$ 芳基或 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基，將其視需要以1至3個獨立選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-P(O)(O-(C_1-C_6)烷基)_2$ 、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜環基、 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_6)烷基$ 、 $-NHSO_2(C_3-C_6)環烷基$ 、 $-N((C_1-C_6)烷基)(SO_2-C_1-C_6)烷基$ 、 $-N((C_1-C_6)烷基)(SO_2(C_3-C_6)環烷基)$ 、 $-O(C_1-C_6)烷基$ 、 $-O-SO_2(C_1-C_6)烷基$ 、 $-(CO)(C_1-C_6)烷基$ 、 $-(CO)CF_3$ 、 $-(CO)(C_3-C_{10})環烷基$ 、 $-(CO)(C_6-C_{10})芳基$ 、 $-(CO)(C_2-C_9)雜環基$ 、 $-(CO)(C_1-C_9)雜芳基$ 、 $-(CO)O(C_1-C_6)烷基$ 、 $-(CO)O(C_3-C_{10})環烷基$ 、 $-(CO)O(C_6-C_{10})芳基$ 、 $-(CO)O(C_2-C_9)雜環基$ 、 $-(CO)O(C_1-C_9)雜芳基$ 、 $-(CO)(C_1-C_6)烷基-O(C_1-C_6)烷基$ 、 $-SO_2(C_1-C_6)烷基$

(15)

基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基) $_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基之部份取代；其中將該 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基或 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基視需要以1至3個選自 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{NR}^5$ 之成份間斷；並可取 $\text{R}^3(\text{b})$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基；

(c) $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- (C_2-C_9) 雜環基，將其視需要以1至3個獨立選自鹵素、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{P}(\text{O})(\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基) $_2$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 (C_2-C_9) 雜環基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基) $(\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基) $(\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CO})\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CO})(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、 $-(\text{CO})(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CO})(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基、 $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基) $_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基- $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳

(16)

基之部份取代；其中將該 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_2-C_9)$ 雜環基視需要以 1 至 3 個選自 $-(C=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之成份間斷；並可取 $R^3(b)$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

(d) $-(C_1-C_6)$ 烷基，將其視需要以 1 至 3 個選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-P(O)(O-(C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜環基、 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NSO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-N((C_1-C_6)$ 烷基) $(SO_2-C_1-C_6)$ 烷基、 $-N((C_1-C_6)$ 烷基) $(SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基)、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)CF_3$ 、 $-(CO)(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(CO)(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CO)(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(CO)(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(CO)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)O(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(CO)O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CO)O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(CO)O(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(CO)(C_1-C_6)$ 烷基 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2NH(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-SO_2N((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2N((C_3-C_6)$ 環烷基) $_2$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 及 $-SO_2N(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_6-C_{10})$ 芳基之部份取代；其中將該 $-(C_1-C_6)$ 烷基視需要以 1 至 3 個選自 $-(C=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之成份間斷；並可取 $R^3(b)$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

(17)

以及其中將每一個 $R^3(b)-(d)$ 取代基、部份或成份視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之基取代，其先決條件係上述 $R^3(b)-(d)$ 取代基、部份、成份或基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取該 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 及 $-NR^5CONR^5R^6$ 基的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

R^4 係選自氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基及 $-(C_2-C_9)$ 雜環基之取代基，其中將 R^4 取代基之該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基及 $-(C_2-C_9)$ 雜環基視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NR^5_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 及 $-CONR^5R^8$ 之部份取代；其先決條件係上述 R^4 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取該 $-CONR^5R^8$ 基之 R^5 及 R^8 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基或 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

R^5 及 R^6 係各自為獨立選自氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(C_1-C_9)$ 雜

(18)

芳基之取代基，其中將 R^5 或 R^6 取代基之該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-NH(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-NH(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-NH(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-N((C_3-C_7) \text{ 環烷基})_2$ 、 $-N((C_2-C_9) \text{ 雜環基})_2$ 、 $-N((C_6-C_{10}) \text{ 芳基})_2$ 、 $-N((C_1-C_9) \text{ 雜芳基})_2$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-O(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^7$ 及 $-CONR^7R^8$ 之部份取代，其先決條件係上述 R^5 或 R^6 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取該 $-CONR^7R^8$ 基之 R^7 及 R^8 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基；

可取 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子(類)一起形成環系基、 $-(C_3-C_{10})$ -環烷基或 $-(C_2-C_9)$ 雜環基，其中將該環系基視需要以 1 至 3 個選自氫、鹵素、羥基、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之部份取代，其中可將該環系基之該 $-(C_2-C_6)$ 烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基部份視需要以 1 至 3 個 R^7 基取代，並將該環系基視需要以 1 至 3 個選自 -

(19)

(C=O)、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{NR}^5$ 之成份間斷，其先決條件係任何上述環系基部份或成份可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

R^7 係選自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基之取代基，其中將 R^7 取代基之該 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^{5_2}$ 及 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之部份取代，其先決條件係上述 R^7 取代基或部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

R^8 係選自氫、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基之取代基，其中將 R^8 基之該 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^{9_2}$ 、 OR^9 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHR}^{10}$ 及 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 之部份取代，其先決條件係上述 R^8 取代基或部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 之 R^{10} 及 R^{11} 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基；

R^9 及 R^{10} 係各自為 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基，並可和與彼等附著之原子類一起形成 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基；以及

(20)

R^{11} 係氫或 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

本發明也包括以同位素標記之化合物，其與那些以式 I 所引證之化合物相同，但事實上以具有原子量或質子量與經常自然發現的原子量或質子量不同的原子置換一或多個原子。可併入本發明化合物的同位素實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，如分別係 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。包括上述同位素及/或其它原子的其它同位素的本發明化合物、其前體藥物和該化合物或該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類係在本發明的範圍內。本發明特定的同位素標記化合物(例如，那些其中併入放射活性同位素(如 ^3H 或 ^{14}C)之化合物)有用於藥物及/或基質組織分布研究。以氘化(及 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)同位素特別佳，因為彼等容易的製備作用及偵測能力。再者，以重同位素(如氘，即 ^2H)的取代作用可以提供以更高的代謝穩定性得到特定的治療利益，例如，增加在活體內的半衰期或減少劑量需求，並因此在一些環境下可能較佳。通常以進行在以下的流程及/或實例及製備作用中所揭示之步驟，以輕易取得的以同位素標記之試劑取代未以同位素標記之試劑可以製備本發明以同位素標記之式 1 化合物及其前體藥物。

本發明也關於式 1 化合物在醫藥上可接受之酸加成鹽類。用於製備本發明上述之鹼化合物在醫藥上可接受之酸加成鹽類之酸係那些形成無毒性酸加成鹽類之酸，即包括在藥理學上可接受之陰離子的鹽類，如氯化物、溴化物、

(21)

碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、糖二酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽[即 1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸鹽)]。

本發明也關於式 1 之鹼加成鹽類。可用作製備那些在本質上具有酸性之式 1 化合物在醫藥上可接受之鹼鹽類之試劑的化學鹼係那些形成具有這些化合物之無毒性鹼鹽類之鹼。這些無毒性鹼鹽類包括(但不限於此)那些衍生自這些在藥理學上可接受之陽離子的鹽類，如鹼金屬陽離子(例如，鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如，鈣及鎂)、銨或水溶性胺加成鹽類(如 N-甲基甲葡胺-(甲葡胺))和低碳烷醇銨及在醫藥上可接受之有機胺的其它鹼鹽類。

如本文所使用的”在醫藥上可接受之鹽(類)”用語包括(除非有其它另外的說明)可以存在於本發明化合物中的酸性或鹼性基之鹽類。在本質上具有鹼性之本發明化合物能夠形成具有各種無機及有機酸的各種廣泛的鹽類。可用於製備這些鹼性化合物在醫藥上可接受之酸加成鹽類之酸係那些形成無毒性酸加成鹽類之酸，即包括在藥理學上可接受之陰離子的鹽類，如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異煙酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥

(22)

珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、谷酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽[即 1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸鹽)]。包括鹼性部份(如胺基)之本發明化合物可以形成具有各種除了上述的酸之外的胺基酸之在醫藥上可接受之鹽類。

本發明也包含醫藥組成物，其包括式 1 化合物之前體藥物。可將具有自由胺基、醯胺基、羥基或羧基之式 1 化合物轉化成前體藥物。前體藥物包括其中將胺基酸殘基或二或多個(例如，2、3 或 4 個)胺基酸殘基之多肽鏈經由肽鍵與式 1 化合物之自由胺基、羥基或羧基以共價接合之化合物。胺基酸包括 20 種常以 3 個字母符號命名之天然生成的胺基酸，並也包括 4-羥基脯胺酸、羥基賴胺酸、鎖鏈賴胺素、異鎖鏈賴胺素、3-甲基組胺酸、正鋇賴胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及蛋胺酸。前體藥物也包括其中將碳酸鹽、胺基甲酸鹽、醯基及烷基酯經由羧基碳前體藥物側鏈與上述式 1 之取代基以共價接合之化合物。

本發明也包含含保護基之式 1 化合物。熟悉本技藝的人也承認可以有用於純化作用或貯存及可在投予病患之前先移除之特定的保護基製備本發明的化合物。在 Plenum 出版社之 J. W. F. McOmie 所編輯之 "Protective Groups in Organic Chemistry"(1973)及在 P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience 之 T. W. Greene 的第 3 版之 "Protective

(23)

Groups in Organic Synthesis”中說明官能基之保護作用及去保護作用。

本發明的化合物包括所有的立體異構物(例如，順式及反式異構物)及式 1 化合物所有的旋光異構物(例如，R 及 S 對映異構物)與外消旋物、非對映異構物及這些異構物的其它混合物。

本發明的化合物、鹽及前體藥物可以許多互變體型式(包括烯醇及亞胺型式)、酮基和烯胺型式及幾何異構物和其混合物存在。在本發明的範圍內包括所有的這些互變體型式。互變體係以在溶液中的互變體型式之混合物存在。經常以固體型式之互變體占優勢。雖然可以一種互變體說明，但是本發明包括本發明化合物的所有互變體。

本發明也包括本發明的拓樸異構物。拓樸異構物係指可以分離成旋轉受限型異構物之式 1 化合物。

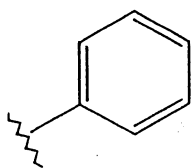
本發明的化合物可以包括似烯烴雙鍵。當有這些鍵的存在時，則本發明化合物係以順式及反式組態與其混合物存在。

計劃以”適合的取代基”代表在化學及藥學上可接受之官能基，即不會使本發明化合物之生物活性無效之部份。可以熟悉本技藝的人依例行選擇這些適合的取代基。適合的取代基的例證實例包括(但不限於此)鹵基、全氟烷基、全氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、羥基、氧基、硫氫基、烷硫基、烷氧基、芳基或雜芳基、芳氧基或雜芳氧基、芳烷基或雜芳烷基、芳烷氧基或雜芳烷氧基、HO-(C=O)-

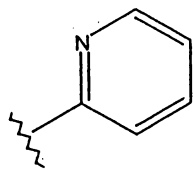
(24)

基、胺基、烷基-和二烷基基、胺甲醯基、烷羰基、烷氧羰基、烷胺基羰基、二烷基基、羰基、芳羰基、芳氧羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基及類似物。那些熟悉本技藝的人認知可將取代基以另外的取代基取代。另外適合的取代基實例包括那些在式 1 化合物定義中引證的取代基，包括如以上定義之 R^1 至 R^{11} 。

“以間斷”術語係指其中將環碳原子以選自 $-(C=O)$ 、 $-SO^2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之組份置換之化合物。例如，如果 R^7 係 $-(C_6-C_{10})$ 芳基時，如



則可將環以氮雜原子間斷或置換，形成以下的環：



使得環碳以雜原子氮置換。可使本發明的化合物適應於多達 3 次這種置換或間斷作用。

如本文所使用之“烷基”術語與本文所論及之其它基的烷基部份(例如，烷氧基)可以係直鏈或支鏈(如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、特丁

(25)

基)；視需要以 1 至 3 個如以上定義之適合的取代基取代，如氟基、氯基、三氟甲基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₆-C₁₀)芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C₁-C₆)烷基。如本文所使用的”每一個該烷基”用語係指在這些烷氧基、烯基或烷基胺基之內的任何前述的烷基部份。較佳的烷基包括(C₁-C₆)烷基，以(C₁-C₄)烷基更佳，並以甲基及乙基最佳。

如本文所使用之”環烷基”術語係指單、雙環或三環系環(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環戊烯基、環己烯基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[3.2.1]辛烷基及雙環[5.2.0]壬烷基等)；視需要包括 1 或 2 個雙鍵及視需要以 1 至 3 個如以上定義之適合的取代基取代，如氟基、氯基、三氟甲基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₆-C₁₀)芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C₁-C₆)烷基。

如本文所使用之”鹵素”術語包括氟基、氯基、溴基或碘基或氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。

如本文所使用之”烯基”術語代表 2 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈不飽和基(包括(但不限於此)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及類似物)；視需要以 1 至 3 個如以上定義之適合的取代基取代，如氟基、氯基、三氟甲基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₆-C₁₀)芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C₁-C₆)烷基。

(26)

如本文所使用之”炔基”術語代表具有 1 個參鍵之直鏈或支鏈炔鏈基(包括(但不限於此)乙炔基、丙炔基、丁炔基及類似物);視需要以 1 至 3 個如以上定義之適合的取代基取代,如氟基、氯基、三氟甲基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₆-C₁₀)芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基或(C₁-C₆)烷基。

如本文所使用之”羰基”或”(C=O)”術語(如在如烷羰基、烷基-(C=O)或烷氧羰基所使用之術語)係指>C=O 部份至第二部份(如烷基或胺基)之接著基(即醯胺基)。烷氧羰基胺基(即烷氧基(C=O)-NH-)係指烷基胺基甲酸酯基。也在本文將羰基同樣定義成(C=O)。烷羰基胺基係指如乙醯胺之基。

如本文所使用之”芳基”術語代表芳族基(如苯基、萘基、四氫萘基、茚滿基及類似物);視需要以 1 至 3 個如以上定義之適合的取代基取代。

如本文所使用之”雜芳基”術語係指經常在環中具有 1 個選自 O、S 及 N 之雜原子的芳族雜環系基。除了該雜原子之外,芳族可視需要在環中具有多達 4 個 N 原子。例如,雜芳基包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、噁唑基(例如,1,3-噁唑基、1,2-噁唑基)、噻唑基(例如,1,2-噻唑基、1,3-噻唑基)、吡唑基、四唑基、三唑基(例如,1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、噁二唑基(例如,1,2,3-噁二唑基)、噻二唑基(例如,1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、異喹啉基、苯並

(27)

噻 噁 基、 苯 並 呋 喃 基、 吡 啶 基 及 類 似 物； 並 可 視 需 要 以 1 至 3 個 如 以 上 定 義 之 適 合 的 取 代 基 取 代， 如 氟 基、 氯 基、 三 氟 甲 基、 (C_1-C_6) 烷 氧 基、 (C_6-C_{10}) 芳 氧 基、 三 氟 甲 氧 基、 二 氟 甲 氧 基 或 (C_1-C_6) 烷 基。

如 本 文 所 使 用 之 “雜 環 系” 術 語 係 指 包 括 1 至 9 個 碳 原 子 及 1 至 4 個 選 自 N、 O、 $S(O)_n$ 或 NR 之 環 系 基。 這 些 環 之 實 例 包 括 氮 呋 基、 四 氫 呋 喃 基、 咪 唑 烷 基、 吡 咯 烷 基、 六 氫 吡 啶 基、 六 氫 吡 嘧 基、 噁 唑 烷 基、 噻 唑 烷 基、 吡 唑 烷 基、 硫 代 嗎 啉 基、 四 氫 噻 吡 基、 四 氫 噻 二 吡 基、 嗎 啉 基、 噁 環 丁 烷 基、 四 氫 二 吡 基、 噁 吡 基、 噁 噻 吡 基、 吡 啶 滿 基、 異 吡 啶 滿 基、 奎 寧 環 基、 色 滿 基、 異 色 滿 基、 苯 並 噁 吡 基 及 類 似 物。 該 單 環 系 飽 和 或 部 份 飽 和 環 系 統 之 實 例 係 四 氫 呋 喃 -2-基、 四 氫 呋 喃 -3-基、 咪 唑 烷 -1-基、 咪 唑 烷 -2-基、 咪 唑 烷 -4-基、 吡 咯 烷 -1-基、 吡 咯 烷 -2-基、 吡 咯 烷 -3-基、 六 氫 吡 啶 -1-基、 六 氫 吡 啶 -2-基、 六 氫 吡 啶 -3-基、 六 氫 吡 嘧 -1-基、 六 氫 吡 嘧 -2-基、 六 氫 吡 嘧 -3-基、 1,3-噁 唑 烷 -3-基、 異 噻 唑 烷 基、 1,3-異 噻 唑 烷 -3-基、 1,2-吡 唑 烷 -2-基、 1,3-吡 唑 烷 -1-基、 硫 代 嗎 啉 基、 1,2-四 氫 噻 吡 -2-基、 1,3-四 氫 噻 吡 -1-基、 1,4-噁 吡 -2-基、 1,2,5-噁 噻 吡 -4-基 及 類 似 物； 視 需 要 包 括 1 或 2 個 雙 鍵 及 視 需 要 以 1 至 3 個 如 以 上 定 義 之 適 合 的 取 代 基 取 代， 如 氟 基、 氯 基、 三 氟 甲 基、 (C_1-C_6) 烷 氧 基、 (C_6-C_{10}) 芳 氧 基、 三 氟 甲 氧 基、 二 氟 甲 氧 基 或 (C_1-C_6) 烷 基。

如 本 文 所 使 用 之 氮 雜 原 子 係 指 $N=$ 、 $>N$ 及 $-NH-$ ， 其

(28)

中 -N= 係指氮雙鍵； >N 係指包括兩個鍵連結基之氮及 -N 係指包括一個鍵之氮。

如本文所使用之 ”具體實施例” 係指化合物之特殊類別或作為單獨的亞屬使用。可以 1 個特別的取代基辨識這些亞屬，如特殊的 R^1 或 R^3 基。根據各種取代基之組合辨識其它的亞屬，如所有其中 R^2 係氫及 R^1 係 (C_1-C_6) 烷基之化合物。

於是本發明係提供其中 R^1 係選自氫、羥基及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 及 $-CONR^5R^8$ 之部份取代) 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R^1 係 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 及 $-CONR^5R^8$ 之部份取代) 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^1 係選自 $-(C_3-C_7)$ 環烷基及 $-(C_2-C_9)$ 雜環基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 及 $-CONR^5R^8$ 之部份取代) 之式 1 化合物。

本發明也包含其中 R^1 係選自 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基及 $-O(C_2-C_9)$ 雜環基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自

(29)

氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)之式 1 化合物。在較佳的具體實施例中， R^1 係選自 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)。

本發明的一個具體實施例係其中 R^1 係 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)之式 1 化合物。

本發明尚有的具體實施例係其中 R^1 係選自 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)之式 1 化合物。在較佳的具體實施例中， R^1 係 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)。

本發明也提供其中 R^1 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、

(30)

NR^5R^6 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)之式 1 化合物。在較佳的具體實施例中， R^1 係 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)。

也提供其中 R^2 係氫或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代)之式 1 化合物，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代。

尚提供其中 R^2 係 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基或 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代)之式 1 化合物，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代。

(31)

本發明的另一個具體實施例係其中 R^2 係 $-\text{CO}_2R^5$ 及 $-\text{CONR}^5R^6$ (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2R^5$ 、 $-\text{CONR}^5R^6$ 、 $-\text{CONR}^5R^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2R^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5R^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2R^7$ 之部份取代)之式 1 化合物，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代。

也提供其中 R^1 係選自氫、羥基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2R^5$ 、 $-\text{CONR}^5R^6$ 及 $-\text{CONR}^5R^8$ 之部份取代)及 R^2 係氫或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2R^5$ 、 $-\text{CONR}^5R^6$ 、 $-\text{CONR}^5R^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2R^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5R^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2R^7$ 之部份取代)之式 1 化合物，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代。

本發明尚提供其中 R^1 係選自氫、羥基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$

(32)

雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係氫之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係氫之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^1 係選自 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係氫之式 1 化合物。

本發明也包含其中 R^1 係選自 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係氫之式 1 化合物。

本發明的一個具體實施例係其中 R^1 係 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係氫之式 1 化合物。

本發明尚有的具體實施例係其中 R^1 係選自 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自

(33)

氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係氫之式1化合物。

本發明也提供其中 R^1 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係氫之式1化合物。

也提供其中 R^2 係氫或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基(視需要以1或3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以1至3個 R^5 基取代)及 R^1 係氫之式1化合物。

尚提供其中 R^2 係 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基或 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以1或3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$

(34)

及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)及 R^1 係氫之式 1 化合物。

本發明的另一個具體實施例係其中 R^2 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)及 R^1 係氫之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R^1 係選自氫、羥基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^1 係選自 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥

(35)

基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之式1化合物。

本發明也包含其中 R^1 係選自 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之式1化合物。

本發明的一個具體實施例係其中 R^1 係 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之式1化合物。

本發明尚有的具體實施例係其中 R^1 係選自 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之式1化合物。

本發明也提供其中 R^1 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、

(36)

CO_2R^5 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)及 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之式 1 化合物。

也提供其中 R^2 係氫或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)及 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之式 1 化合物。

尚提供其中 R^2 係 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基或 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)及 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之式 1 化合物。

本發明的另一個具體實施例係其中 R^2 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)及 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基之式 1 化合物。

(37)

(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代，其中可將 R² 部份之該 -(C₂-C₆)烯基及 -(C₂-C₆)炔基視需要以 1 至 3 個 R⁵ 基取代)及 R¹ 係 -(C₁-C₆)烷基之式 1 化合物。

也提供其中 R¹ 係選自氫、羥基及 -(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶及-CONR⁵R⁸之部份取代)、R² 係氫或 -(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-NO₂、-CN、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-C=N-OH、-C=N-O((C₁-C₆)烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代，其中可將 R² 部份之該 -(C₂-C₆)烯基及 -(C₂-C₆)炔基視需要以 1 至 3 個 R⁵ 基取代)及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R¹ 係選自氫、羥基及 -(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶及-CONR⁵R⁸之部份取代)、R² 係 -(C₁-C₆)烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R¹ 係 -(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 至 3

(38)

個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^1 係選自 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明也包含其中 R^1 係選自 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明的一個具體實施例係其中 R^1 係 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明尚有的具體實施例係其中 R^1 係選自 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及

(39)

CONR⁵R⁸之部份取代)、R²係-(C₁-C₆)烷基及n係1之式1化合物。

本發明也提供其中R¹係-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶或-NR⁵SO₂R⁷(視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶及-CONR⁵R⁸之部份取代)、R²係-(C₁-C₆)烷基及n係1之式1化合物。

也提供其中R²係氫或-(C₁-C₆)烷基(視需要以1或3個獨立選自氫、鹵素、羥基、-NO₂、-CN、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-C=N-OH、-C=N-O((C₁-C₆)烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代,其中可將R²部份之該-(C₂-C₆)烯基及-(C₂-C₆)炔基視需要以1至3個R⁵基取代)、R¹係-(C₁-C₆)烷基及n係1之式1化合物。

尚提供其中R²係-(C₃-C₇)環烷基或-(C₂-C₉)雜環基(視需要以1或3個獨立選自氫、鹵素、羥基、-NO₂、-CN、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-C=N-OH、-C=N-O((C₁-C₆)烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代,其中可將R²部份之該-(C₂-C₆)

(40)

烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係 $-(C_1-C_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明的另一個具體實施例係其中 R^2 係 $-CO_2R^5$ 及 $-CONR^5R^6$ (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6)$ 烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(C_2-C_6)$ 烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係 $-(C_1-C_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R^1 係選自氫、羥基及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 及 $-CONR^5R^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(C_1-C_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R^1 係 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 及 $-CONR^5R^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(C_1-C_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^1 係選自 $-(C_3-C_7)$ 環烷基及 $-(C_2-C_9)$ 雜環基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥

(41)

基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係1之式1化合物。

本發明也包含其中 R^1 係選自 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係1之式1化合物。

本發明的一個具體實施例係其中 R^1 係 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係1之式1化合物。

本發明尚有的具體實施例係其中 R^1 係選自 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係1之式1化合物。

本發明也提供其中 R^1 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (視需要以1至3個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、

(42)

CO_2R^5 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

也提供其中 R^2 係氫或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

尚提供其中 R^2 係 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基或 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明的另一個具體實施例係其中 R^2 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

(43)

(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代，其中可將 R² 部份之該 -(C₂-C₆)烯基及 -(C₂-C₆)炔基視需要以 1 至 3 個 R⁵ 基取代)、R¹ 係 -(C₁-C₆)烷基及 n 係 1 之式 1 化合物。

也提供其中 R¹ 係選自氫、羥基及 -(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶及-CONR⁵R⁸之部份取代)、R² 係氫或 -(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-NO₂、-CN、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-C=N-OH、-C=N-O((C₁-C₆)烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代，其中可將 R² 部份之該 -(C₂-C₆)烯基及 -(C₂-C₆)炔基視需要以 1 至 3 個 R⁵ 基取代)及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R¹ 係選自氫、羥基及 -(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶及-CONR⁵R⁸之部份取代)、R² 係氫及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R¹ 係 -(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 至 3

(44)

個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^1 係選自 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明也包含其中 R^1 係選自 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明的一個具體實施例係其中 R^1 係 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明尚有的具體實施例係其中 R^1 係選自 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 1 之式 1 化合物。

(45)

本發明也提供其中 R^1 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 1 之式 1 化合物。

也提供其中 R^2 係氫或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係氫及 n 係 1 之式 1 化合物。

尚提供其中 R^2 係 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基或 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基 (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係氫及 n 係 1 之式 1 化合物。

(46)

本發明的另一個具體實施例係其中 R^2 係 $-\text{CO}_2R^5$ 及 $-\text{CONR}^5R^6$ (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2R^5$ 、 $-\text{CONR}^5R^6$ 、 $-\text{CONR}^5R^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2R^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5R^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2R^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係氫及 n 係 1 之式 1 化合物。

也提供其中 R^1 係選自氫、羥基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2R^5$ 、 $-\text{CONR}^5R^6$ 及 $-\text{CONR}^5R^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2R^5$ 、 $-\text{CONR}^5R^6$ 、 $-\text{CONR}^5R^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2R^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5R^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2R^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R^1 係選自氫、羥基及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5R^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$

(47)

雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^1 係選自 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明也包含其中 R^1 係選自 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明的一個具體實施例係其中 R^1 係 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明尚有的具體實施例係其中 R^1 係選自 $-\text{SR}^7$ 、

(48)

SOR^7 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^1 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

也提供其中 R^2 係氫或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ - 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

尚提供其中 R^2 係 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基或 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基 (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ - 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、

(49)

(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代，其中可將 R² 部份之該-(C₂-C₆)烯基及-(C₂-C₆)炔基視需要以 1 至 3 個 R⁵ 基取代)、R¹ 係-(C₁-C₆)烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明的另一個具體實施例係其中 R² 係-CO₂R⁵及-CONR⁵R⁶(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-NO₂、-CN、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-C=N-OH、-C=N-O((C₁-C₆)烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代，其中可將 R² 部份之該-(C₂-C₆)烯基及-(C₂-C₆)炔基視需要以 1 至 3 個 R⁵ 基取代)、R¹ 係-(C₁-C₆)烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R¹ 係選自氫、羥基及-(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶及-CONR⁵R⁸之部份取代)、R² 係-(C₁-C₆)烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R¹ 係-(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶及-CONR⁵R⁸之部份取代)、R² 係-(C₁-

(50)

C₆)烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R¹ 係選自 -(C₃-C₇)環烷基及 -(C₂-C₉)雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶ 及 -CONR⁵R⁸ 之部份取代)、R² 係 -(C₁-C₆)烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明也包含其中 R¹ 係選自 -O(C₁-C₆)烷基、-O(C₃-C₇)環烷基及 -O(C₂-C₉)雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶ 及 -CONR⁵R⁸ 之部份取代)、R² 係 -(C₁-C₆)烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明的一個具體實施例係其中 R¹ 係 -NR⁵R⁶(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶ 及 -CONR⁵R⁸ 之部份取代)、R² 係 -(C₁-C₆)烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明尚有的具體實施例係其中 R¹ 係選自 -SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷ 及 -SO₂NR⁵R⁶(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶ 及 -CONR⁵R⁸ 之部份取代)、R² 係 -(C₁-C₆)烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R¹ 係 -CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-

(51)

NHCOR^5 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

也提供其中 R^2 係氫或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

尚提供其中 R^2 係 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基或 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基 (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基)、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明的另一個具體實施例係其中 R^2 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 及 -

(52)

CONR⁵R⁶(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-NO₂、-CN、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-C=N-OH、-C=N-O((C₁-C₆)烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代，其中可將 R² 部份之該-(C₂-C₆)烯基及-(C₂-C₆)炔基視需要以 1 至 3 個 R⁵ 基取代)、R¹ 係-(C₁-C₆)烷基及 n 係 2 之式 1 化合物。

也提供其中 R¹ 係選自氫、羥基及-(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶及-CONR⁵R⁸之部份取代)、R² 係氫或-(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-NO₂、-CN、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-C=N-OH、-C=N-O((C₁-C₆)烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代，其中可將 R² 部份之該-(C₂-C₆)烯基及-(C₂-C₆)炔基視需要以 1 至 3 個 R⁵ 基取代)及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R¹ 係選自氫、羥基及-(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)

(53)

雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R^1 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^1 係選自 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明也包含其中 R^1 係選自 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基及 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明的一個具體實施例係其中 R^1 係 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明尚有的具體實施例係其中 R^1 係選自 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自

(54)

氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^1 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 之部份取代)、 R^2 係氫及 n 係 2 之式 1 化合物。

也提供其中 R^2 係氫或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係氫及 n 係 2 之式 1 化合物。

尚提供其中 R^2 係 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基或 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基 (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$

(55)

及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係氫及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明的另一個具體實施例係其中 R^2 係 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 及 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ (視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)、 R^1 係氫及 n 係 2 之式 1 化合物。

本發明也提供其中取 R^1 及 R^2 和與彼等附著之原子(類)一起形成 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -環烷基(視需要以 1 至 3 個選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^5\text{R}^8$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將該環系基之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基部份視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)之式 1 化合物。

本發明尚提供其中取 R^1 及 R^2 和與彼等附著之原子(類)一起形成 $-(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個選自氫、鹵素、羥基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯

(56)

基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6)$ 烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之部份取代，其中可將該環系基之該 $-(C_2-C_6)$ 烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基部份視需要以1至3個 R^5 基取代)之式1化合物。

本發明也提供其中取 R^1 及 R^2 和與彼等附著之原子(類)一起形成 $-(C_3-C_{10})$ -環烷基(視需要以1至3個選自氫、鹵素、羥基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6)$ 烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之部份取代，其中可將該環系基之該 $-(C_2-C_6)$ 烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基部份視需要以1至3個 R^5 基取代)及n係1之式1化合物。

本發明也提供其中取 R^1 及 R^2 和與彼等附著之原子(類)一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基(視需要以1至3個選自氫、鹵素、羥基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6)$ 烷基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之部份取代，其中可將該環系基之該 $-(C_2-C_6)$ 烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔

(57)

基部份視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代)及 n 係 1 之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^3 係氫之式 1 化合物。

R^3 係以 $-(C_6-C_{10})$ 芳基或 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基較佳，將其視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-P(O)(O-(C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜環基、 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NH SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-NH SO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2-C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基})$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-O-SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-(CO)(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-(CO)CF_3$ 、 $-(CO)(C_3-C_{10}) \text{ 環烷基}$ 、 $-(CO)(C_6-C_{10}) \text{ 芳基}$ 、 $-(CO)(C_2-C_9) \text{ 雜環基}$ 、 $-(CO)(C_1-C_9) \text{ 雜芳基}$ 、 $-(CO)O(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-(CO)O(C_3-C_{10}) \text{ 環烷基}$ 、 $-(CO)O(C_6-C_{10}) \text{ 芳基}$ 、 $-(CO)O(C_2-C_9) \text{ 雜環基}$ 、 $-(CO)O(C_1-C_9) \text{ 雜芳基}$ 、 $-(CO)(C_1-C_6) \text{ 烷基}-O(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基}$ 、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2NH(C_3-C_6) \text{ 環烷基}$ 、 $SO_2N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2N((C_3-C_6) \text{ 環烷基})_2$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 及 $-SO_2N(C_1-C_6) \text{ 烷基}-(C_6-C_{10}) \text{ 芳基}$ 之部份取代；其中將該 $-(C_6-C_{10})$ 芳基或 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基視需要以 1 至 3 個選自 $-(C=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之成份間斷；並可取 $R^3(b)$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基。

另一選擇係本發明提供其中 R^3 係 $-(C_6-C_{10})$ 芳基(視需

(58)

要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-NHSO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NHSO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2-C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基})$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-O-SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2NH(C_3-C_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-SO_2N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2N((C_3-C_6) \text{ 環烷基})_2$ 及 $-SO_2NR^5R^6$ 之部份取代)之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^3 係 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基(視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-NHSO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NHSO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2-C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基})$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-O-SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2NH(C_3-C_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-SO_2N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2N((C_3-C_6) \text{ 環烷基})_2$ 及 $-SO_2NR^5R^6$ 之部份取代)之式 1 化合物。

本發明尚提供其中 R^3 係選自 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_2-C_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $P(O)(O-(C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜環基、 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NSO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-NHSO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2-C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基})$ 、 $-O(C_1-C_6)$

(59)

烷基、 $-O-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)CF_3$ 、 $-(CO)(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(CO)(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CO)(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(CO)(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(CO)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)O(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(CO)O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CO)O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(CO)O(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(CO)(C_1-C_6)$ 烷基- $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2NH(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-SO_2N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2N((C_3-C_6) \text{ 環烷基})_2$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 及 $-SO_2N(C_1-C_6)$ 烷基- (C_6-C_{10}) 芳基之部份取代；其中將該 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_2-C_9) 雜環基視需要以 1 至 3 個選自 $-(C=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之成份間斷；並可取 $R^3(b)$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基)之式 1 化合物。

也提供其中 R^3 係 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-NSO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NHSO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2-C_1-C_6) \text{ 烷基}$)、 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基})$ 、 $-O(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-O-SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2(C_3-C_6) \text{ 環烷基}$ 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6) \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2NH(C_3-C_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-SO_2N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2N((C_3-C_6) \text{ 環烷基})_2$ 及 $-SO_2NR^5R^6$ 之部份取代)之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^3 係 $-(C_2-C_9)$ 雜環基(視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_{10})$ 環

(60)

烷基、 $-\text{NSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)$ 環烷基、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})(\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})(\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基})_2$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 之部份取代)之式 1 化合物。

本發明也提供其中 R^3 係 $-(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ $-(\text{C}_2-\text{C}_9) \text{ 雜環基}$ (視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10}) \text{ 環烷基}$ 、 $-\text{NSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})(\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})(\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基})_2$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 之部份取代)之式 1 化合物。

而且，本發明係提供其中 R^3 係選自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ (視需要以 1 至 3 個選自鹵素、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}-\text{P}(\text{O})(\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10}) \text{ 環烷基}$ 、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10}) \text{ 芳基}$ 、 $(\text{C}_2-\text{C}_9) \text{ 雜環基}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_9) \text{ 雜芳基}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基}$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})(\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基})(\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6) \text{ 環烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6) \text{ 烷基}$ 、 $-(\text{CO})\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CO})(\text{C}_3-\text{C}_{10}) \text{ 環烷基}$ 、 $-(\text{CO})(\text{C}_6-\text{C}_{10}) \text{ 芳基}$

(61)

基、 $-(CO)(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(CO)(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(CO)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)O(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(CO)O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CO)O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(CO)O(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(CO)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2NH(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-SO_2N((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2N((C_3-C_6)$ 環烷基) $_2$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 及 $-SO_2N(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基之部份取代；其中將該 $-(C_1-C_6)$ 烷基視需要以 1 至 3 個選自 $-(C=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之成份間斷；並可取 $R^3(b)$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基)之式 1 化合物。

尚提供其中 R^3 係 $-(C_1-C_6)$ 烷基(視需要以 1 至 3 個選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-NSO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NHSO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-N((C_1-C_6)$ 烷基) $(SO_2-C_1-C_6)$ 烷基)、 $-N((C_1-C_6)$ 烷基) $(SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基)、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-SO_2NH_2$ 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2NH(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-SO_2N((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2N((C_3-C_6)$ 環烷基) $_2$ 及 $-SO_2NR^5R^6$ 之部份取代)之式 1 化合物。

在較佳的具體實施例中， R^4 係選自氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_7)$ 環烷基之取代基，其中將該 $-(C_1-C_6)$ 烷基及 $-(C_3-C_7)$ 環烷基視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、

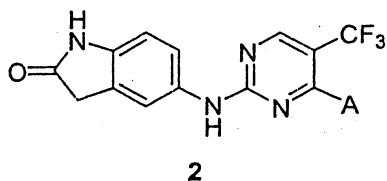
(62)

(C₁-C₆)烷基、-CN、-NR⁵₂、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵及-CONR⁵R⁸之部份取代；其先決條件係上述 R⁴ 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp³ 碳原子束縛；以及其中可取該-CONR⁵R⁸基之 R⁵ 及 R⁸ 和與彼等附著之原子類一起形成-(C₂-C₉)雜環基。

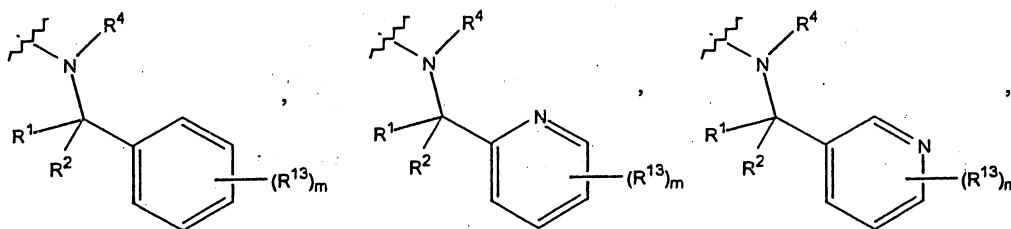
在進一步較佳的具體實施例中，R⁴ 係氫。

本發明尚提供其中 R⁵ 及 R⁶ 係各自為獨立選自氫及-(C₁-C₆)烷基之取代基(視需要如上述方式取代)之式 1 化合物。

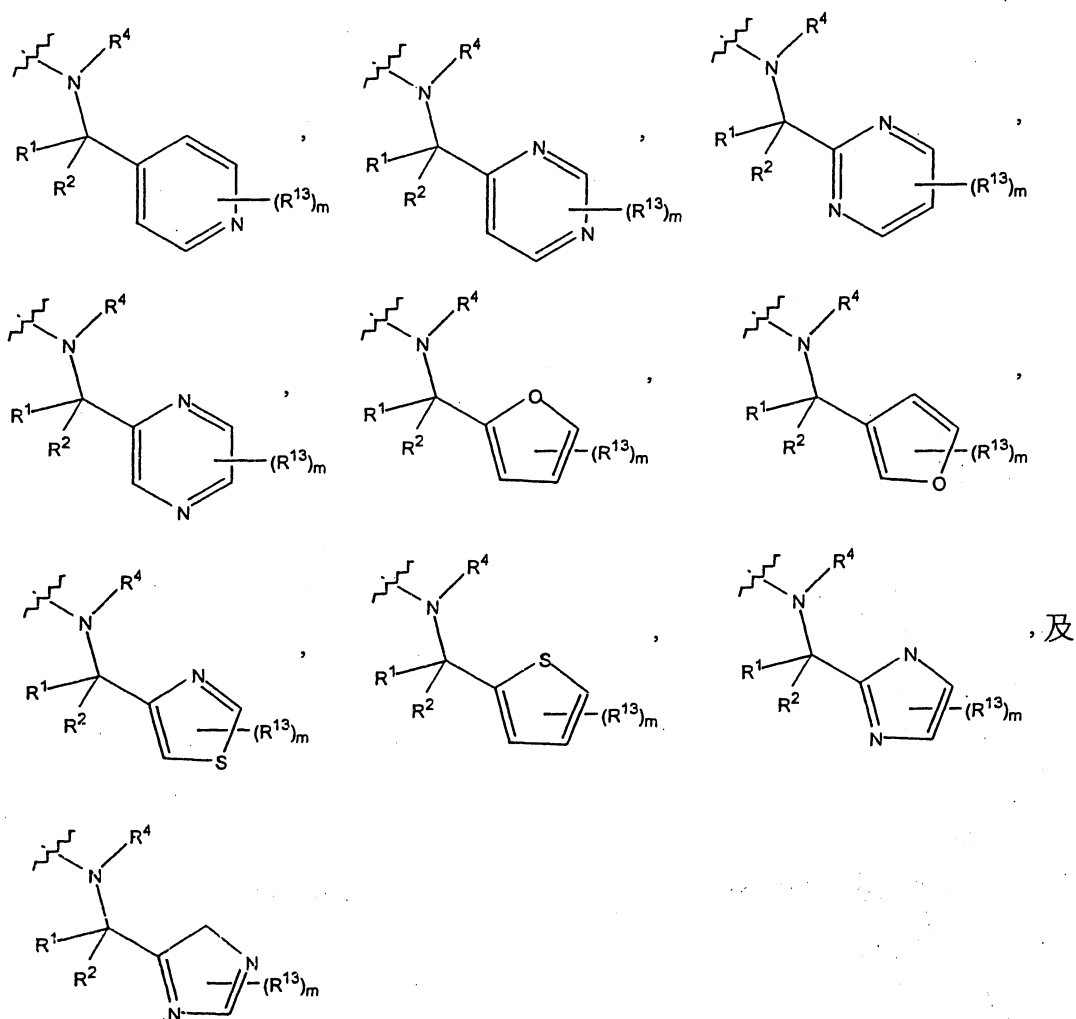
在較佳的具體實施例中，本發明係提供下式之化合物



其中 A 係選自：



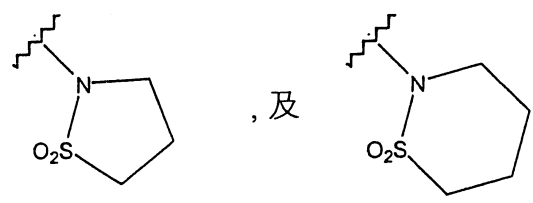
(63)



其中 m 係從 0-3，以及 R^{13} 係選自氫、鹵素、羥基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、(C₆-C₁₀)-芳基、(C₁-C₉)-雜芳基、(C₂-C₉)-雜環基、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₃-C₇)-環烷基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、-SO₂-(C₃-C₇)-環烷基、NH-SO₂-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)(SO₂-(C₁-C₆)-烷基)、N((C₃-C₇)-環烷基)(SO₂-(C₁-C₆)-烷基)、N(C₁-C₆-烷基)(SO₂-(C₃-C₇)-環烷基)、N((C₃-C₇)-環烷基)(SO₂-(C₃-C₇)-環烷基)、OSO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂NH(C₃-C₇)-環烷基、SO₂NR⁵R⁶、SO₂N((C₁-C₆)-烷基)₂、CF₃、CO-(C₁-C₆)-烷基、CO-(C₃-C₇)-環烷基、COCF₃、CO₂-(C₁-C₆)-

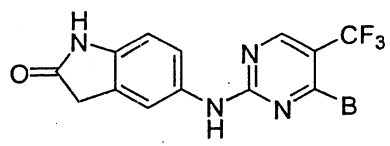
(64)

烷基、

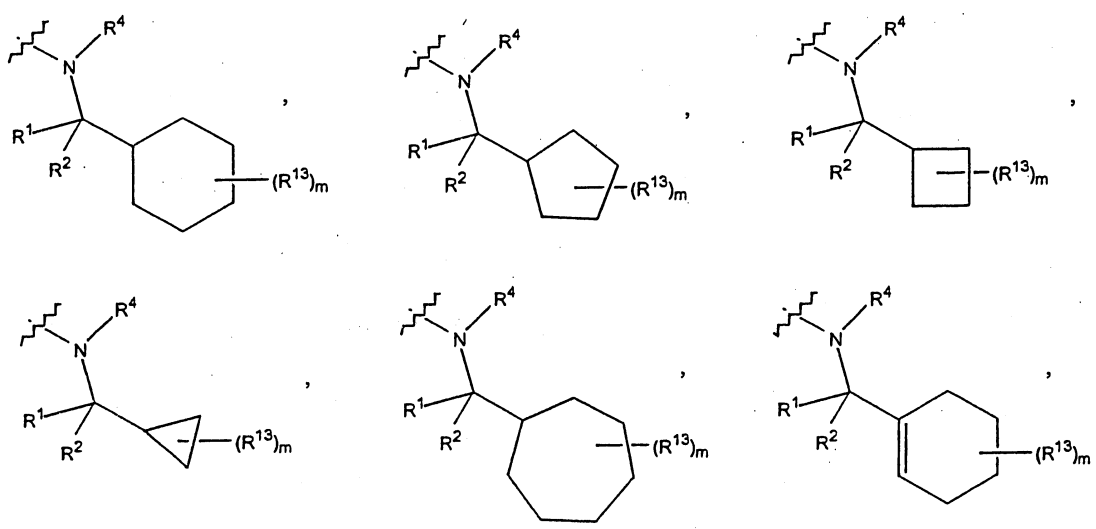


之取代基。

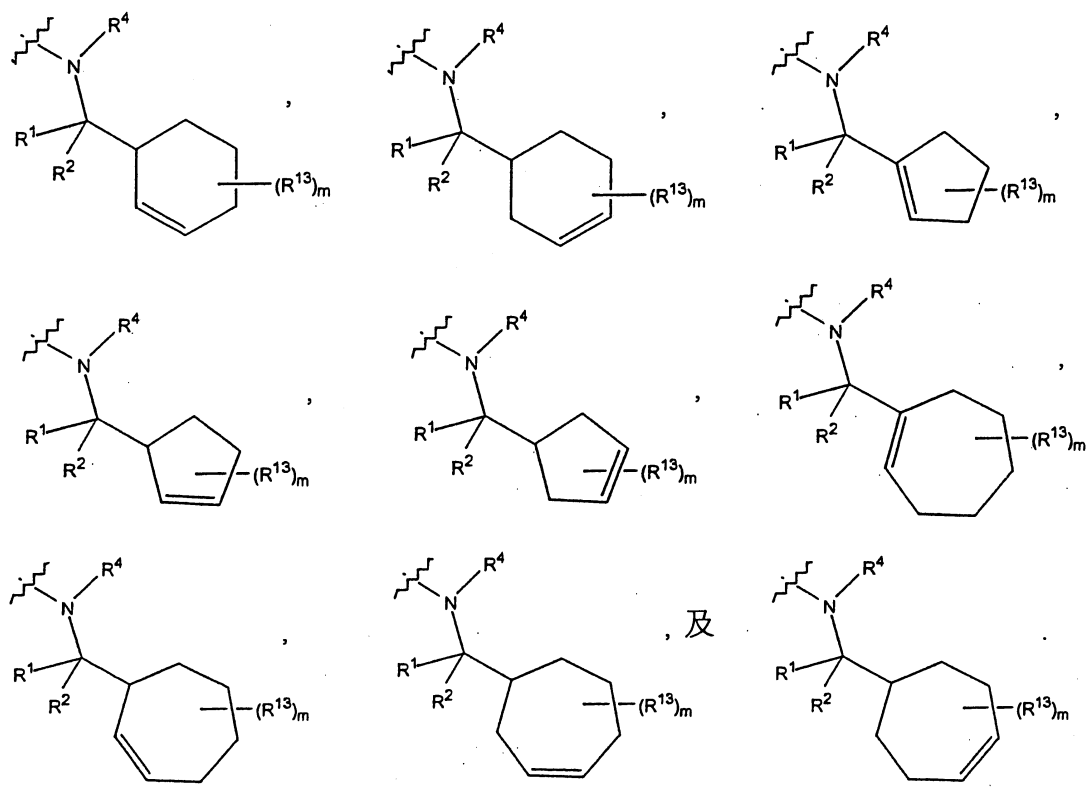
也提供式 3 化合物



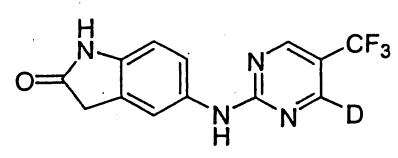
其中 B 係選自：



(65)

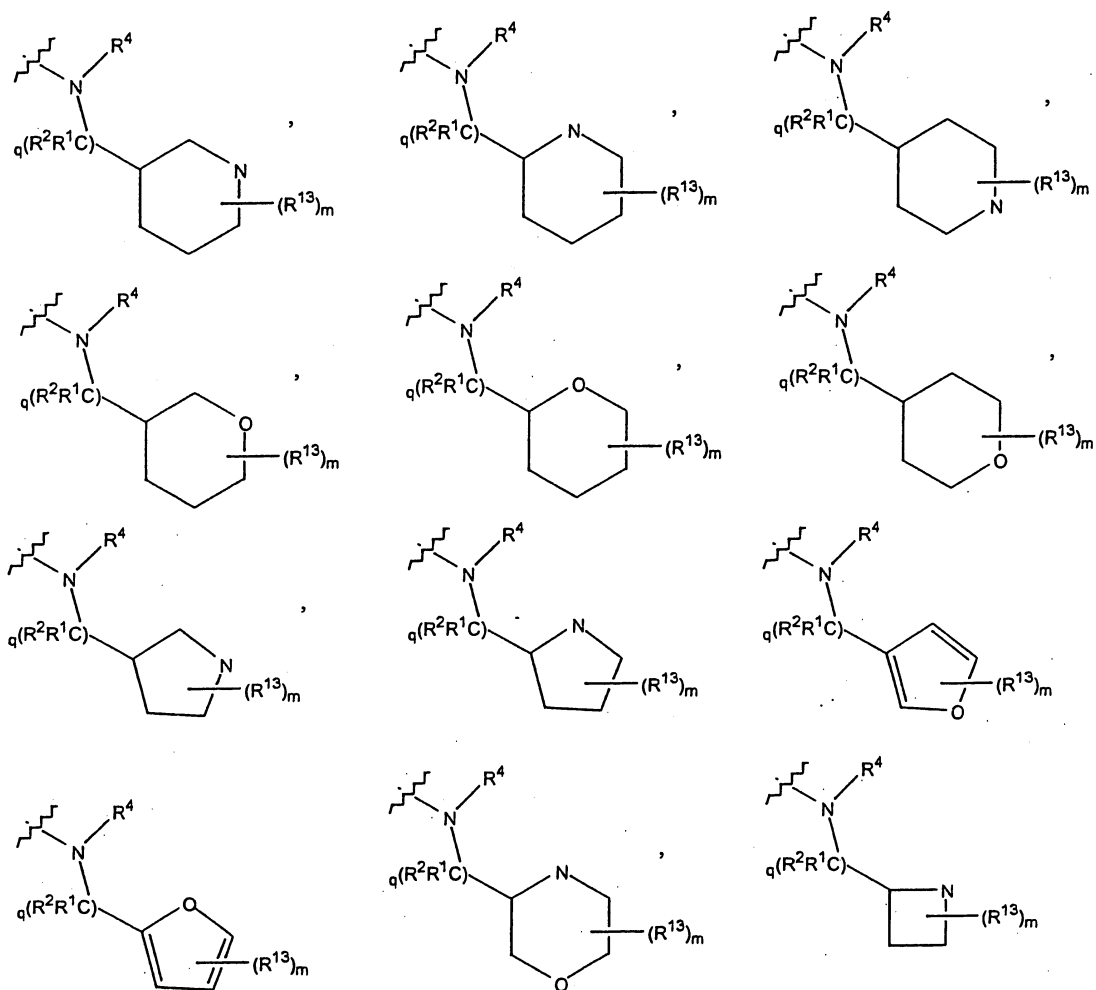


本發明提供式 4 化合物



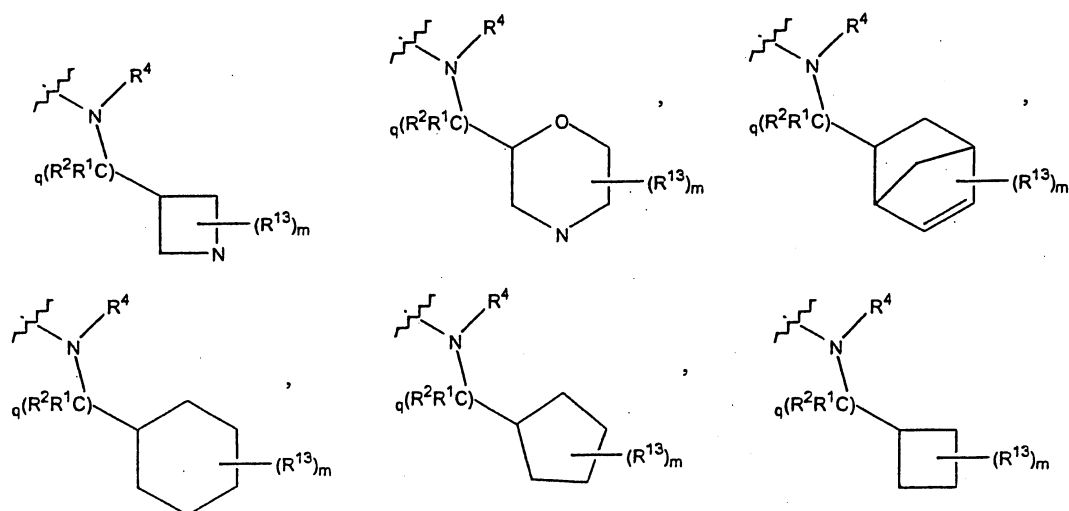
其中 D 係選自：

(66)

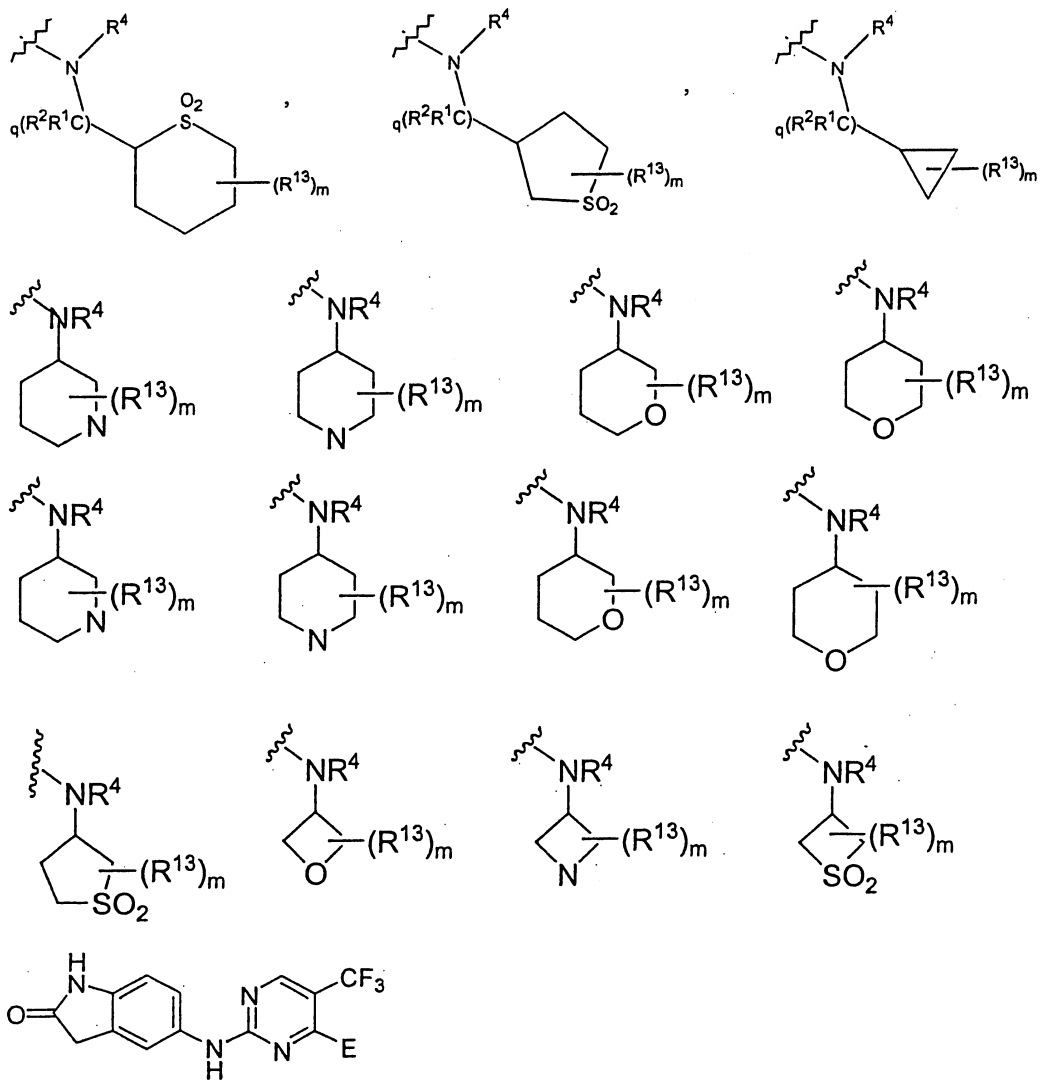


其中 q 係從 1-2 之整數。

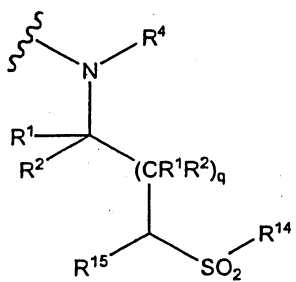
而且，本發明係提供式 5 化合物：



(67)



其中 E 係選自：



其中 R^{14} 係選自 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基及 (C_2-C_9) -雜環基，以及 R^{15} 係選自氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基及 (C_2-C_9) -雜環基。

(68)

本發明特殊的具體實施例係選自以下之化合物：

N-(1-甲基-1-苯基乙基)-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯磺醯胺；

3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯磺醯胺；

5-{4-[3-(三氟甲烷磺醯基)-苯甲基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

3-氧基-3-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-六氫吡啶-1-基)-丙腈；

5-{4-[3-(1,1-二氧基-1N⁶-異噻唑烷-2-基)-丙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(2-甲基丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

(69)

N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟
甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-甲烷磺醯胺；

N-{4-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟
甲基嘧啶-4-基胺基]-丁基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-4-基甲基)-胺基]-5-三
氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-甲烷磺醯胺；

甲烷磺酸 3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基酯；

N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟
甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[(4-甲烷磺醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲
基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-(4-氟基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯
胺；

5-{4-[(5-氧基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-
2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-(4-甲氧基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯
胺；

N-(4-甲基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯

(70)

胺；

5-[4-(3-甲烷磺醯基甲基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(4-三氟乙醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基氮坦-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-甲基-N-(4-甲基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(4-甲烷磺醯基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

{2,2-二甲基-3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-胺基甲酸特丁酯；

5-[4-(3-異丙氧基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(1-甲基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

(71)

5-{4-[(四氫吡喃-4-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2-乙基丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(四氫呋喃-2R-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(四氫呋喃-2S-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(5-甲基呋喃-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(金剛烷-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(金剛烷-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2-甲氧基-2-甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(內雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯甲基)-磷酸二甲酯；

5-[4-(3-甲基丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

(72)

5-{4-[(2-羥基環己基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-(4-甲氧基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯甲基)-N-甲基甲烷磺醯胺；

5-{4-[(4-乙烷磺醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-(4-{[4-(丙烷-2-磺醯基)-嗎啉-2-基甲基]-胺基}-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(4-乙醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(4-丙醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-(4-{[4-(2,2-二甲基丙醯基)-嗎啉-2-基甲基]-胺基}-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮；

2-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-嗎啉-4-羧酸甲酯；

5-{4-[(4-甲氧基乙醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(3-乙烷磺醯基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(4-甲烷磺醯基嗎啉-2R-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(4-甲烷磺醯基嗎啉-2S-基甲基)-胺基]-5-三氟

(73)

甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(嘧啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(吡咩-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-(4-氟基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡咩-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(4-異丁醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(3,3-二甲基-2-氧基-丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(1,2-二甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[2-(1,1-二氧基-1N⁶-異噻唑烷-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2-甲基胺基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(吡咩-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

(74)

5-{4-[(6-甲烷磺醯基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[3-(1,1-二氧基-1N⁶-異噻唑烷-2-基)-苯甲基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(1R-苯基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-(4-異丙基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-(4R-第二丁基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-(4S-第二丁基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2-甲基胺基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(1S-苯基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(2-甲烷磺醯基甲基噻唑-4-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-(4-丙基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2-羥基-1-甲基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(1-羥甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

(75)

5-{4-[(5-甲烷磺醯基吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(1,3-二甲基丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-異丙基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺醯胺；

5-[4-(1S-羥甲基-2-甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-環己基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺醯胺；

5-[4-(1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-2S-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(3-甲基噻吩-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-3R-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2-羥基-1S-苯基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2-羥基-1S-甲基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

(76)

5-[4-(1R-羥甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(1-嘧啶-4-基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(1,1-二氧基四氫-1-噻吩-3-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(1H-咪唑-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(2-六氫吡啶-2-基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(異丁基甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-甲基-N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

N-乙基-N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

5-[4-(2-甲烷磺醯基苯基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-異丙基-N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

5-{4-[(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']雙吡啶-3-基甲基)-胺

(77)

基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吲哚-2-酮；

5-{4-[(1-嘧啶-2-基六氢吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吲哚-2-酮；

5-{4-[2R-(1-甲烷磺酰基六氢吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吲哚-2-酮；

5-{4-[2S-(1-甲烷磺酰基六氢吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吲哚-2-酮；

5-[4-(3-甲硫基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吲哚-2-酮；

5-[4-(1S-羟甲基-3-甲硫基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吲哚-2-酮；

5-[4-(2-羟基-1R-甲基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吲哚-2-酮；

5-[4-(1R-羟甲基-2-甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吲哚-2-酮；

N-乙基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺酰胺；

5-{4-[(1-甲烷磺酰基吡咯烷-3R-甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吲哚-2-酮；

5-[4-(1S-羟甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吲哚-2-酮；

5-[4-(3,5-二硝基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吲哚-2-酮；

N-(2-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三

(78)

氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

N-異丙基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-甲烷磺醯胺；

5-[4-(2-羥基-1-苯基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(1R-羥甲基-3-甲基丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(1S-羥甲基-3-甲基丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2S-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-2R-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(甲基吡啶-2-基甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(3-甲烷磺醯基苯甲基)-甲基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-甲基-N-(2-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

5-[4-(甲基吡啶-3-基甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-3-基甲基)-甲基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

(79)

5-[4-(甲基吡啶-4-基甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-(4-環戊基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2,6-二甲氧基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；及

5-[4-(2-咪唑-1-基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮。

本發明特定較佳的具體實施例係選自以下的化合物：

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-甲烷磺醯胺；

N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(3-甲基丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

(80)

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三
氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-異丙基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺醯胺；

N-環己基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-
三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-異丙基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-2-基甲基)-胺基]-5-三氟
甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-(4-環戊基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二
氫吲哚-2-酮；

乙烷磺酸甲基-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基
胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-醯胺；

2,2,2-三氟基-N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-
吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-乙醯
胺；

N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-甲烷磺醯胺；

5-(4-環丁基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二
氫吲哚-2-酮；

5-{4-[2-羥基-2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺

(81)

基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

3-氧基-3-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-六氫吡啶-1-基)-丙醯胺；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-4-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(4-甲烷磺醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(5-氧基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(3-異丙氧基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(金剛烷-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-{2,2-二甲基-3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[(1-羥基環戊基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(4-羥基四氫吡喃-4-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(2-羥基環己基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

(82)

5-[4-(3-甲 烷 磺 醯 基 丙 基 胺 基)-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基]-1,3-二 氫 吲 哚 -2-酮 ；

5-{4-[(1-嘧 啶 -2-基 六 氫 吡 啶 -3-基 甲 基)-胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吲 哚 -2-酮 ；

3-[2-(2-氧 基 -2,3-二 氫 -1H-吲 哚 -5-基 胺 基)-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -4-基 胺 基]-丙 酸 乙 酯 ；

5-{4-[(1-乙 基 -5-氧 基 吡 咯 烷 -3-基 甲 基)-胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吲 哚 -2-酮 ；

2,N-二 甲 基 -N-{2-[2-(2-氧 基 -2,3-二 氫 -1H-吲 哚 -5-基 胺 基)-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -4-基 胺 基]-乙 基 }-丁 醯 胺 ；

2-甲 氧 基 -N-甲 基 -N-{3-[2-(2-氧 基 -2,3-二 氫 -1H-吲 哚 -5-基 胺 基)-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -4-基 胺 基]-丙 基 }-乙 醯 胺 ；

5-{4-[2-(1-乙 醯 基 六 氫 吡 啶 -2-基)-乙 基 胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吲 哚 -2-酮 ；

5-{4-[(1-甲 烷 磺 醯 基 六 氫 吡 啶 -2-基 甲 基)-胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吲 哚 -2-酮 ；

5-{4-[(1-甲 烷 磺 醯 基 吡 咯 烷 -3-基 甲 基)-胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吲 哚 -2-酮 ；

5-{4-[(1-嘧 啶 -2-基 六 氫 吡 啶 -3-基 甲 基)-胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吲 哚 -2-酮 ；

3-{[2-(2-氧 基 -2,3-二 氫 -1H-吲 哚 -5-基 胺 基)-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -4-基 胺 基]-甲 基 }-苯 磺 醯 胺 ；

N-(3-{[2-(2-氧 基 -2,3-二 氫 -1H-吲 哚 -5-基 胺 基)-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -4-基 胺 基]-甲 基 }-苯 基)-甲 烷 磺 醯 胺 ；

(83)

N-(4-甲氧基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺酰胺 ;

5-[4-(3-甲烷磺酰基甲基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吡啶-2-酮 ;

N-甲基-N-(4-甲基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺酰胺 ;

5-{4-[(4-甲烷磺酰基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮 ;

5-{4-[(5-甲基呋喃-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮 ;

(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯甲基)-磷酸二甲酯 ;

5-{4-[(吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮 ;

5-[5-三氟甲基-4-(2-三氟甲基苯甲基胺基)-嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吡啶-2-酮 ;

5-[4-(3-乙烷磺酰基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吡啶-2-酮 ;

5-{4-[(嘧啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮 ;

5-{4-[(吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮 ;

(84)

N-(4-氟基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-N-甲基甲烷磺酰胺；

5-{4-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮；

5-{4-[(6-甲烷磺酰基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮；

5-{4-[(2-甲烷磺酰基甲基噻唑-4-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮；

5-{4-[(5-甲烷磺酰基吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮；

5-{4-[(3-甲基噻吩-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮；

5-{4-[(1H-咪唑-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮；

N-甲基-N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺酰胺；

5-[4-(2-甲烷磺酰基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吡啶-2-酮；

N-(2-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺酰胺；

N-甲基-N-(2-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺酰胺；

(85)

胺；

5-{4-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2-咪唑-1-基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-(5-甲基-2-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

5-{4-[(3-甲基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(3-甲烷磺醯基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(異色滿-1-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(2-吡啶-3-氧基)-丙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[2-(6-甲基吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(2,3-二氫苯並[1,4]二氧吡-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[2-(1H-苯並咪唑-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

(86)

5-{4-[(5-苯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基)-胺基]-5-三
氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(3-甲基咪唑並[2,1-b]噻唑-6-基甲基)-胺基]-5-
三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-甲基-N-(2-甲基-6-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-
5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷
磺醯胺；

N-(2-甲基-6-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯
胺；

N-(3-甲烷磺醯基胺基-5-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡
啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲
烷磺醯胺；及

N-甲基-N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺
基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-吡啶-2-基)-甲烷磺
醯胺。

本發明較佳的具體實施例係選自：

5-[4-(3-甲烷磺醯基苯基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-
基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

乙烷磺酸甲基-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基
胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-醯胺；

5-{4-[(異色滿-1-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基

(87)

胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(2-吡啶-2-氧基)-丙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯磺醯胺；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[(4-甲烷磺醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(3-甲烷磺醯基甲基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(4-甲烷磺醯基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(3-異丙氧基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]

(88)

基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(5-甲基呋喃-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-(4-氟基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(6-甲烷磺醯基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(5-甲烷磺醯基吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(2-甲烷磺醯基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(1-嘧啶-2-基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-(2-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

(89)

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-甲基-N-(2-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

N-甲基-N-(2-甲基-6-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

5-[4-(2-羥基茚滿-1-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(1-羥基環戊基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[2-羥基-2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；及

N-甲基-N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-吡啶-2-基)-甲烷磺醯胺。

本發明也關於治療在哺乳類中(包括人類)的異常細胞生長之方法，其包含以有效治療異常細胞生長之如以上定義之式 1 化合物或其在醫藥上可接受之鹽、媒合物或前體藥物量投予該哺乳類。在本發明的一個具體實施例中，異常之細胞生長係癌症，包括(但不限於此)肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼球內黑色素瘤、子宮

(90)

癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏(Hodgkin's)病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎腺癌、軟組織瘤、尿道癌、陰莖癌、攝護腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或輸尿管癌、腎細胞瘤、腎盂瘤、中樞神經系統(CNS)腫瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹膠質細胞瘤、腦垂體腺瘤或一或多種上述癌症之合併癌症。在一個具體實施例中，該方法包含以有效治療該癌症固體腫瘤之式 1 化合物量投予哺乳類。在一個較佳的具體實施例中，固體腫瘤係乳癌、肺癌、結腸癌、腦癌、攝護腺癌、胃癌、胰臟癌、卵巢癌、皮膚癌(黑色素瘤)、內分泌癌、子宮癌、睪丸癌及膀胱癌。

在該方法的另一個具體實施例中，該異常之細胞生長係良性的增殖疾病，包括(但不限於此)牛皮癬、良性攝護腺增生或再狹窄症。

本發明也關於治療在哺乳類中的異常細胞生長之方法，其包含以有效治療異常細胞生長之如以上定義之式 1 化合物或其在醫藥上可接受之鹽、媒合物或前體藥物量與選自有絲分裂抑制劑、烷基化試劑、抗代謝物、中間插入抗體、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酵素、拓撲異構酶抑制劑、生物反應改良劑、抗體、胞毒劑、抗激素及抗雄激素之抗腫瘤劑的結合物投予該哺乳類。

本發明也關於治療在哺乳類中(包括人類)的異常細胞

(91)

生長之醫藥組成物，其包含以有效治療異常細胞生長之如以上定義之式 1 化合物或其在醫藥上可接受之鹽、媒合物或前體藥物量及在醫藥上可接受之載體投予該哺乳類。在該組成物的一個具體實施例中，該異常之細胞生長係癌症，包括(但不限於此)肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼球內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎腺癌、軟組織瘤、尿道癌、陰莖癌、攝護腺癌、慢性或急性白血症、淋巴細胞淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或輸尿管癌、腎細胞瘤、腎盂瘤、中樞神經系統(CNS)腫瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦幹膠質細胞瘤、腦垂體腺瘤或一或多種上述癌症之合併癌症。在該醫藥組成物的另一個具體實施例中，該異常之細胞生長係良性的增殖疾病，包括(但不限於此)牛皮癬、良性攝護腺增生或再狹窄症。

本發明也關於治療在哺乳類中(包括人類)的異常細胞生長之醫藥組成物，其包含以有效治療異常細胞生長之如以上定義之式 1 化合物或其在醫藥上可接受之鹽、媒合物或前體藥物量與選自有絲分裂抑制劑、烷基化試劑、抗代謝物、中間插入抗體、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酵素、拓撲異構酶抑制劑、生物反應改良劑、抗激素及抗雄激素之抗腫瘤劑的結合物。

(92)

本發明也關於治療在哺乳類中(包括人類)與血管新生有關連的異常之方法，其包含以有效治療異常細胞生長之如以上定義之式 1 化合物或其在醫藥上可接受之鹽、媒合物或前體藥物量投予該哺乳類。這些異常包括癌性腫瘤(如黑色素瘤)、眼疾(如與年齡相關性黃斑部退化、擬眼組織胞漿菌徵候群及來自增殖性糖尿病視網膜病變之視網膜新生血管)、類風濕性關節炎、骨質流失異常(如骨質疏鬆症，特別係停經後骨質疏鬆症、佩吉特氏(Paget's)病、惡化之體液高血鈣症、自腫瘤移轉至骨頭的高血鈣症及以糖皮質激素治療誘發之骨質疏鬆症)、冠狀再狹窄症及特定的微生物感染(包括那些與選自腺病毒、漢它病毒、伯氏疏螺旋菌(*Borrelia burgdorferi*)、耶耳辛氏菌屬(*Yersinia*)、百日咳桿菌及 A 鏈球菌屬之微生物致病原有關連的感染)。

本發明也關於治療在哺乳類中的異常細胞生長之方法(及醫藥組成物)，其包含以式 1 化合物或其在醫藥上可接受之鹽、媒合物或前體藥物量及一或多種選自抗血管新生劑、信號轉導抑制劑及抗增殖劑之物質，兩者都是有效治療該異常細胞生長的量。

可在本文所述之方法及醫藥組成物中使用連同式 1 化合物之抗血管新生劑，如 MMP-2(間質-金屬蛋白酶 2)抑制劑、MMP-9(間質-金屬蛋白酶 9)抑制劑及 COX-II(環氧酶)抑制劑。有用的 COX-II 抑制劑之實例包括 CELEBREXTM(阿利可昔伯(*alecoxib*))、維狄可昔伯

(93)

(valdecoxib) 及 若 非 可 昔 伯 (rofecoxib) 。 在 WO 96/33172(於 1996 年 10 月 24 日發表)、WO 96/27583(於 1996 年 3 月 7 日發表)、歐洲專利申請案第 97304971.1(於 1997 年 7 月 8 日申請)、歐洲專利申請案第 99308617.2(於 1999 年 10 月 29 日申請)、WO 98/07697(於 1998 年 2 月 26 日發表)、WO 98/03516 (於 1998 年 1 月 29 日發表)、WO 98/34918(於 1998 年 8 月 13 日發表)、WO 98/34915(於 1998 年 8 月 13 日發表)、WO 98/33768(於 1998 年 8 月 6 日發表)、WO 98/30566(於 1998 年 7 月 16 日發表)、歐洲專利發表案第 606,046 號(於 1994 年 7 月 13 日發表)、歐洲專利發表案第 931,788 號(於 1999 年 7 月 28 日發表)、WO 90/05719(於 1990 年 5 月 31 日發表)、WO 99/52910(於 1999 年 10 月 21 日發表)、WO 99/52889(於 1999 年 10 月 21 日發表)、WO 99/29667(於 1999 年 6 月 17 日發表)、PCT 國際申請案第 PCT/IB98/01113 號(於 1998 年 7 月 21 日申請)、歐洲專利申請案第 99302232.1 號(於 1999 年 3 月 25 日申請)、英國專利申請案第 9912961.1 號(於 1999 年 6 月 3 日申請)、美國臨時申請案第 60/148,464 號(於 1999 年 8 月 12 日申請)、美國專利第 5,863,949 號(於 1999 年 1 月 26 日頒佈)、美國專利第 5,861,510 號(於 1999 年 1 月 19 日發表)及歐洲專利發表案第 780,386 號(於 1997 年 6 月 25 日發表)中說明有用的間質金屬蛋白酶抑制劑之實例，將全部以其全文併入本文以供參考。較佳的 MMP-2 及 MMP-9 抑

(94)

制劑係那些具有少許或不具抑制 MMP-1 之活性的抑制劑。以相對於其它的間質-金屬蛋白酶(即 MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12 及 MMP-13)的那些選擇性抑制 MMP-2 及 /或 MMP-2 之抑制劑更佳。

在與本發明的化合物之結合物中有用的 MMP 抑制劑的一些特殊實例係 AG-3340、RO 32-3555、RS 13-0830 及在以下名單中引用的化合物：

3-[[4-(4-氟基苯氧基)-苯磺醯基]-(1-羥基胺甲醯基環戊基)-胺基]-丙酸；

3-外-3-[4-(4-氟基苯氧基)-苯磺醯基胺基]-8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羧酸羥基醯胺；

(2R,3R) 1-[4-(2-氨基-4-氟基苯氧基)-苯磺醯基]-3-羥基-3-甲基六氫吡啶-2-羧酸羥基醯胺；

4-[4-(4-氟基苯氧基)-苯磺醯基胺基]-四氫吡喃-4-羧酸羥基醯胺；

3-[[4-(4-氟基苯氧基)-苯磺醯基]-(1-羥基胺甲醯基環丁基)-胺基]-丙酸；

4-[4-(4-氨基苯氧基)-苯磺醯基胺基]-四氫吡喃-4-羧酸羥基醯胺；

3-[4-(4-氨基苯氧基)-苯磺醯基胺基]-四氫吡喃-3-羧酸羥基醯胺；

(2R,3R) 1-[4-(4-氟基-2-甲基苯甲氧基)-苯磺醯基]-3-

(95)

羥基-3-甲基六氫吡啶-2-羧酸羥基醯胺；

3-[[4-(4-氟基苯氧基)-苯磺醯基]-(1-羥基胺甲醯基-1-甲基乙基)-胺基]-丙酸；

3-[[4-(4-氟基苯氧基)-苯磺醯基]-(4-羥基胺甲醯基四氫吡喃-4-基)-胺基]-丙酸；

3-外-3-[4-(4-氯基苯氧基)-苯磺醯基胺基]-8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羧酸羥基醯胺；

3-內-3-[4-(4-氟基苯氧基)-苯磺醯基胺基]-8-氧雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羧酸羥基醯胺；及

3-[4-(4-氟基苯氧基)-苯磺醯基胺基]-四氫呋喃-3-羧酸羥基醯胺；

以及該化合物在醫藥上可接受之鹽類、媒合物及前體藥物。

也可以使用與信號轉導抑制劑之結合物的式 1 化合物，如可以抑制 EGFR(表皮生長因子受體)反應之試劑(如 EGFR 抗體、EGF 抗體及 EGFR 抑制劑之分子)、VEGF(血管內皮生長因子)抑制劑及 erbB2 受體抑制劑(如與 erbB2 受體結合之有機分子或抗體，例如，HERCEPTINTM(美國加州南舊金山之 Genentech, Inc.)。

在例如 WO 95/19970(於 1995 年 7 月 27 日發表)、WO 98/14451(於 1998 年 4 月 9 日發表)、WO 98/02434(於 1998 年 1 月 22 日發表)及美國專利第 5,747,498 號(於 1998 年 5 月 5 日頒佈)中說明 EGFR 抑制劑。EGFR-抑制

(96)

劑包括(但不限於此)CI-1033(Pfizer Inc.)、單株抗體 C225 和抗-EGFR 22Mab(美國紐約州紐約市之 ImClone Systems Incorporated)、化合物 ZD-1839 (AstraZeneca)、BIBX-1382(美國紐澤西州安納戴爾(Annandale)之 Medarex Inc.)及 OLX-103(美國紐澤西州白屋站(Whitehouse Station)之 Merck & Co.)、VRCTC-310(Ventech Research)及 EGF 融合毒素(麻州互普金頓(Hopkinton)之 Seragen Inc.)。

也可將 VEGF 抑制劑(例如, CP-547,632 和 AG-13736(Pfizer, Inc.)、SU-5416 和 SU-6668(美國加州南舊金山之 Sugen Inc.)與式 1 化合物組合。在例如 WO 99/24440(於 1999 年 5 月 20 日發表)、PCT 國際申請案 PCT/IB99/00797(於 1999 年 5 月 3 日申請)、WO 95/21613(於 1995 年 8 月 17 日發表)、WO 99/61422(於 1999 年 12 月 2 日發表)、美國專利第 5,834,504 號(於 1998 年 11 月 10 日頒佈)、WO 98/50356(於 1998 年 11 月 12 日發表)、美國專利第 5,883,113 號(於 1999 年 3 月 16 日頒佈)、美國專利第 5,886,020 號(於 1999 年 3 月 23 日頒佈)、美國專利第 5,792,783 號(於 1998 年 8 月 11 日頒佈)、WO 99/10349(於 1999 年 3 月 4 日發表)、WO 97/32856(於 1997 年 9 月 12 日發表)、WO 97/22596(於 1997 年 6 月 26 日發表)、WO 98/54093(於 1998 年 12 月 3 日發表)、WO 98/02438(於 1998 年 1 月 22 日發表)、WO 99/16755(於 1999 年 4 月 8 日發表)及 WO 98/02437(於 1998 年 1 月 22 日發表)中說明 VEGF 抑制劑,將全部以其

(97)

全文併入本文以供參考。其它的一些特殊的 VEGF 抑制劑之實例係 IM862(美國華盛頓州克蘭德(Kirkland)之 Cytran Inc.)、抗-VEGF 單株抗體(美國加州南舊金山之 Genentech, Inc.)及新生酵素(angiozyme)(來自 Ribozyme (科羅拉多州之 Boulder)和 Chiron(加州之 Emeryville)之合成核酸素(ribozyme)。

可將 erbB2 受體抑制劑(如 CP-724,714(Pfizer, Inc.)、GW-282974(Glaxo Wellcome plc)及單株抗體 AR-209(美國德州烏德蘭(Woodlands)之 Aronex Pharmaceuticals Inc.)和 2B-1(Chiron))與式 1 化合物之結合物投藥。這些 erbB2 抑制劑包括那些在 WO 98/02434(於 1998 年 1 月 22 日發表)、WO 99/35146(於 1999 年 7 月 15 日發表)、WO 99/35132(於 1999 年 7 月 15 日發表)、WO 98/02437(於 1998 年 1 月 22 日發表)、WO 97/13760(於 1997 年 4 月 17 日發表)、WO 95/19970(於 1995 年 7 月 27 日發表)、美國專利第 5,587,458 號(於 1996 年 12 月 24 日頒佈)及美國專利第 5,877,305 號(於 1999 年 3 月 2 日頒佈)中說明的抑制劑，將每一個以其全文併入本文以供參考。也在 1999 年 1 月 27 日申請之美國臨時申請案第 60/117,341 號及在 1999 年 1 月 27 日申請之美國臨時申請案第 60/117,346 號中說明在本發明有用的 erbB2 受體抑制劑，將兩者以其全文併入本文以供參考。

可與本發明的化合物使用的其它抗增殖劑包括

(98)

HDI(CI-994, Pfizer Inc.)、MEK(CI-400, Pfizer Inc.)、酵素法呢基蛋白轉移酶及受體酪胺酸激酶 PDGFr 之抑制劑，包括在以下的美國專利申請案中揭示及申請之化合物：09/221946(於1998年12月28日申請)、09/454058(於1999年12月2日申請)、09/501163(於2000年2月9日申請)、09/539930(於2000年3月31日申請)、09/202796(於1997年3月22日申請)、09/384339(於1999年8月26日申請)及09/383755(於1999年8月26日申請)；以及在以下的美國臨時專利申請案中揭示及申請之化合物：60/168207(於1999年11月30日申請)、60/170119(於1999年10月10日申請)、60/177718(於2000年1月21日申請)、60/168217(於1999年11月30日申請)及60/200834(於2000年5月1日申請)。也可以使用本發明之化合物與拓撲異構酶 I 抑制劑之結合物，例如，依瑞諾特肯(irinotecan)(Camptosar(r))及依豆特肯(edotecan))。將每一個上述的專利申請案及臨時專利申請案以其全文併入本文以供參考。

也可以使用式 1 化合物與其它有用於治療異常細胞生長或癌症之試劑，包括(但不限於此)能夠增強抗腫瘤免疫反應之試劑(如 CTLA4(胞毒淋巴細胞抗原 4)抗體及其它能夠阻斷 CTLA4 之試劑)及在以上的”先前技術”章節中引用的參考文中說明的法呢基蛋白轉移酶抑制劑。可在本發明使用的特殊的 CTLA4 抗體包括那些在美國臨時申請案 60/113,647(於1998年12月23日申請)中說明的抗體，將

(99)

其以全文併入本文以供參考。

如本文所使用的”異常細胞生長”係指不依賴正常的調節機制之細胞生長(例如，喪失接觸抑制作用)，除非有其它另外的說明。其包括：(1)以表現突變之酪胺酸激酶或過度表現受體酪胺酸激酶的方式增殖之腫瘤細胞(腫瘤)；(2)其中發生變體酪胺酸激酶激活作用的其它增殖性疾病的良性或惡性細胞；(4)任何以受體酪胺酸激酶增殖之腫瘤；(5)任何以變體絲胺酸/蘇胺酸激酶激活作用增殖之腫瘤；及(6)其中發生變體絲胺酸/蘇胺酸激酶激活作用的其它增殖性疾病的良性或惡性細胞之異常生長。

本發明的化合物係有效的 FAK 蛋白酪胺酸激酶抑制劑，並因此完全適合於在哺乳類中(特別係人類)作為抗增殖劑(例如，抗癌劑)、抗腫瘤(例如，有效對抗固體腫瘤)、抗血管新生(例如，終止或預防血管增殖)之治療學應用。特定言之，本發明有用於預防及治療各種人類的高增殖異常，如肝、腎、膀胱、乳房、胃、卵巢、結腸、攝護腺、胰臟、肺、外陰、甲狀腺、肝癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、頭和頸之惡性及良性腫瘤；以及其它的增生症狀(如良性皮膚增生(例如，牛皮癬)及良性攝護腺增生(例如，BPH)。此外，預期本發明的化合物可以具有對抗白血病及淋巴惡性疾病範圍之活性。

在本發明的一個較佳的具體實施例中，癌症係選自肺癌、骨癌、胰臟癌、胃癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼球內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、婦科癌症、直腸癌、肛

(100)

門區癌症、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管瘤、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎腺癌、軟組織瘤、尿道癌、陰莖癌、鱗狀細胞癌、攝護腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或輸尿管癌、腎細胞瘤、腎盂瘤、中樞神經系統(CNS)腫瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、腦瘤、腦垂體腺瘤或一或多種上述癌症之合併癌症。

在更佳的具體實施例中，癌症係選自固體腫瘤，如(但不限於此)乳癌、肺癌、結腸癌、腦癌、攝護腺癌、胃癌、胰臟癌、卵巢癌、皮膚癌(黑色素瘤)、內分泌癌、子宮癌、睪丸癌及膀胱癌。

本發明的化合物也有用於治療其中涉及與各種蛋白酪胺酸激酶有關的變體表現配體/受體交互作用或激活作用或信號事件的額外異常。這些異常可以包括那些涉及 *erbB* 酪胺酸激酶之變體機能、表現、激活或信號的神經元、膠質、星狀細胞、下視丘及其它腺體、巨噬細胞、內皮、基質細胞及胚胎本性。此外，本發明的化合物在涉及以本發明的化合物抑制之同時經證實及尙未經證實之酪胺酸激酶之發炎、血管新生及免疫異常中可以具有治療學實用性。

如本文所使用之“治療(treating)”術語代表逆轉、減輕、抑制這種術語適用的異常或症狀、或一或多種這些異常或症狀之徵候群的進展，或預防該異常或病況或該徵候

(101)

群，除非有其它另外的說明。如本文所使用之”治療(treatment)”術語係指以上剛定義之”治療(treating)”的治療行為，除非有其它另外的說明。

本發明也提供含有與在醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載體締結之如以上定義之式(1)化合物或其在醫藥上可接受之鹽或媒合物之醫藥組成物。

本發明尚提供製備本發明的醫藥組成之方法，其包含將如以上定義之式(1)化合物或其在醫藥上可接受之鹽或媒合物與在醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載體混合。

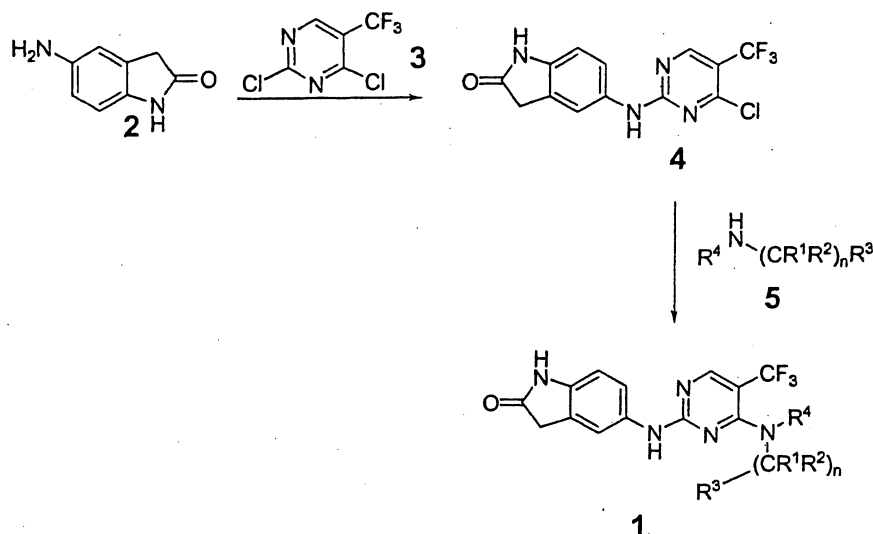
就上述的治療學應用而言，投予之劑量當然將隨所使用的化合物、投藥模式、希望的治療及顯示的異常徵兆而改變。式(1)化合物/鹽/媒合物(活性成份)之日劑量可在從1毫克至1公克之範圍內，以1毫克至250毫克較佳，以10毫克至100毫克更佳。

本發明也包含持續型釋放組成物。

【實施方式】

可以使用流程1中陳述之合成途徑製備式1化合物。在流程1中的取代基具有與以式1定義之取代基相同的意義。

(102)



流程 1

可自 5-氨基羧吲哚 (2) 及嘧啶 (3) 開始製備式 1 化合物。將 3 與等莫耳量之路易士酸在從 -15 至 45°C 之溫度範圍下及在惰性溶劑中 (或溶劑混合物) 以 10-60 分鐘之時間期限組合，接著加入 2 及適合的鹼，在 1-24 小時之後，提供高產量之 4-氨基嘧啶 (4) 中間物。惰性溶劑之實例包括 (但不限於此) THF、1,4-二噁烷、*n*-BuOH、*i*-PrOH、二氯甲烷及 1,2-二氯乙烷。所使用的適合的鹼實例可以包括 (但不限於此) (i) 非親核性有機鹼 (例如，三乙胺或二異丙基乙胺)，(ii) 無機鹼 (如碳酸鉀或碳酸鈉) 或 (iii) 以樹脂束縛之鹼 (如 MP-碳酸鹽)。

路易士酸之實例包括 (但不限於此) 鎂、銅、鋅、錫或鈦之鹵化物鹽類。在下一個反應中，將中間物 (4) 與式 5 之胺或在純或在惰性溶劑 (或溶劑混合物) 的存在下及在從 0 至 150°C 之溫度範圍下反應，提供式 1 化合物。該反應可視需要在適合的鹼存下進行。適合於該反應之溶劑的實

(103)

例包括(但不限於此)THF、1,4-二噁烷、DMF、N-甲基環吡啶酮、EtOH、n-BuOH、i-PrOH、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、DMSO或乙腈。適合的鹼如以上所述。

可將本發明的化合物以那些熟悉本技藝的人已知的技術以合成轉變成本發明其它的化合物。只以例證為目的及非限制的這些方法包括：

a)以 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts 之 "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley and Sons, New York, 1991 所陳述之方法移除保護基，例如，以酸來源(如 HCl 或三氟醋酸)移除 BOC 保護基。

b)以官能基(如(但不限於此)一級或二級胺、硫醇或醇)置換離棄基(鹵化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯等)，分別形成二級或三級胺、硫醇醚或醚。

c)以一級或二級胺處理苯基(或經取代之苯基)胺基甲酸酯，形成對應之尿素，如 Thavonekham, B. 等人之 *Synthesis* (1997), 10, p1189。

d)將炔丙醇或高炔丙醇或以 N-BOC 保護之一級胺以氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉(Red-Al)處理，將其還原成對應之 E-烯丙基或 E-高烯丙基系衍生物，如 Denmark, S. E.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* (1982) 47, 4595-4597 或 van Benthem, R. A. T. M.; Michels, J. J.; Speckamp, W. N. *Synlett* (1994), 368-370。

e)將炔以氫氣及 Pd 觸媒處理，將其還原成對應之 Z-烯衍生物，如 Tomassy, B. 等人之 *Synth. Commun.*

(104)

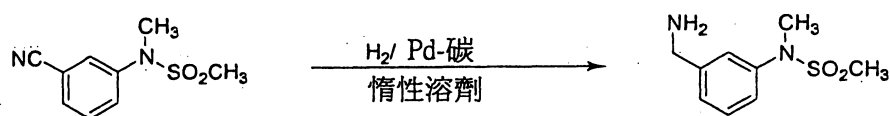
(1998), 28, p1201。

f)以異氰酸酯、醯基氯(或其它活化之羧酸衍生物)、氨基甲酸烷基/芳基酯或磺醯氯處理一級及二級胺，提供對應之尿素、醯胺、胺基甲酸酯或磺醯胺。

g)使用醛或酮及適當的還原劑之一級或二級胺之還原胺基化作用。

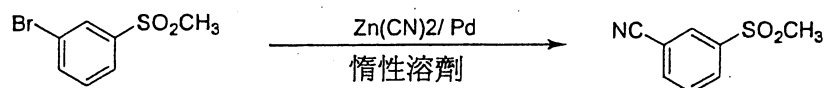
h)以異氰酸酯、醯基氯(或其它活化之羧酸衍生物)、氨基甲酸烷基/芳基酯或磺醯氯處理醇，提供對應之胺基甲酸酯、酯、碳酸酯或磺酸酯。

可以直接採購或使用式 5 之胺，或者另一選擇係以熟悉本技藝的人使用一般的化學轉變作用製備該胺。例如，以使用觸媒(如 Pd/C 或瑞尼(Raney)鎳之觸媒氫化作用，或以氫化鋰鋁還原作用可自對應之腈製備芳基烷基胺或雜芳基烷基胺(參考 Rylander, Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Academic Press, 1979)。

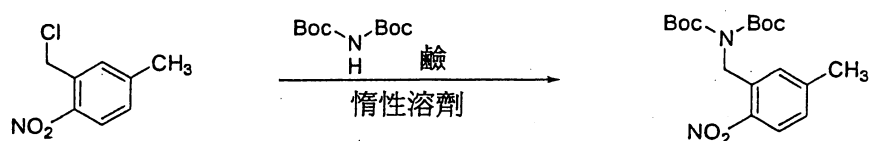


或可以採購腈原料，或可以使用在 Tschaen, D. M.等人之 Synthetic Communications (1994), 24, 6, pp887-890 中發現之 Pd 偶合條件自對應之芳基/雜芳基溴、碘或三氟甲磺酸酯及 Zn(CN)₂ 製備該腈。

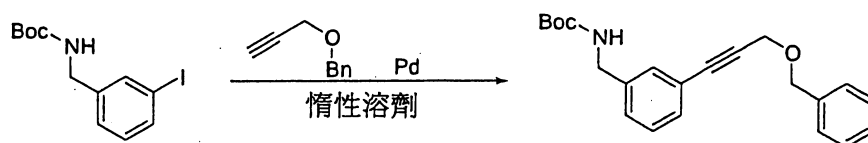
(105)



另一選擇係以適當的芳基烷基或雜芳基烷基鹵化物與 $(\text{BOC})_2\text{NH}$ (參考文獻) 反應，並接著以酸移除 BOC 基，可以製備苯甲基胺或雜芳基甲基胺。



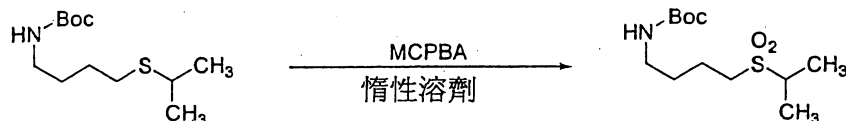
以適當的炔或烯基甲錫烷、烯基甲硼烷、烯基酮酸或酮酸酯與適當的芳基或雜芳基溴、碘或三氟甲磺酸酯使用在 Tsuji, J. 中發現的 Pd 偶合條件、鈀試劑及觸媒 (John Wiley and Sons 1999 及在本文引用之參考文獻) 組合，可以製備胺、胺的保護型式、胺之前驅體及胺的保護型式之前驅體。



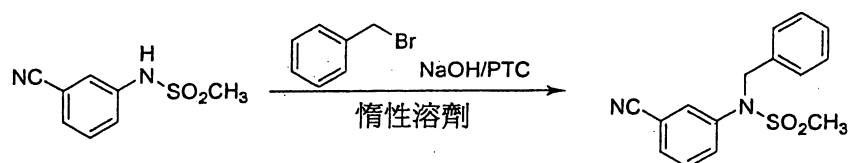
可將適當保護之式 5 之胺轉化成不同的式 5 之胺，其係根據那些熟練於本技藝的人熟悉的方法，例如 (但不限於此)：

(a) 以硫醚氧化成亞砷或砷。

(106)



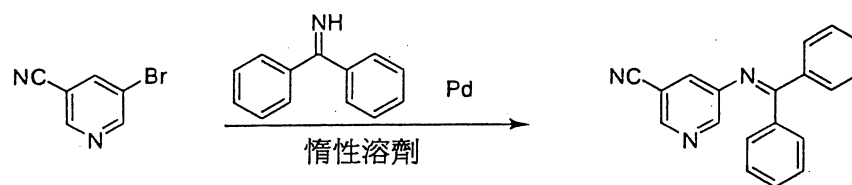
(b) 在使用 Brehme, R. "Synthesis", (1976), pp113-114 所述之條件的相轉移下可以達成磺醯替苯胺之 N-烷基化作用。



如那些熟練於本技藝的人所瞭解，可以使用目前在文獻中所陳述之條件進行化學轉變作用，使芳基鹵化物或三氟甲磺酸酯或雜芳基鹵化物或三氟甲磺酸酯轉化成芳族或雜芳族胺，參考 Hartwig, J. F.: "Angew. Chem. Int. Ed." (1998), 37, pp.2046-2067, Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L.; "Acc. Chem. Res.", (1998), 31, pp 805-818, Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L.; "J. Org. Chem.", (2000), 65, pp1144-1157, Muci, A. R.; Buchwald, S. L.; "Topics in Current Chemistry" (2002), pp131-209 及在本文引用之參考文獻。如那些熟練於本技藝的人所瞭解，另一選擇係可在脛(或醯胺)還原之後提供式 5 之胺的脛(或一級醯胺)前驅體上進行這些相同的芳基或雜芳基胺基化之化學轉變作用。根據那些熟練於本技藝的人熟悉本方法，可將經保護之式 5 之胺進一步轉化成不

(107)

同的式 5 之胺。



可由以下的步驟測定式 1 化合物在活體內活性。更特定言之，以下的檢定法係提供測定式 1 化合物是否抑制催化構造 FAK(410-689)之酪胺酸激酶活性之方法。該檢定法係以 ELISA 為主之格式，測量以 FAK(410-689)之聚-glu-tyr 磷酸化抑制作用。

該檢定樣本具有三部份：

I. His-FAK(410-689)之純化作用及分裂作用

II. FAK410-689(a.k.a. FAKcd)活化作用

III. FAKcd 激酶 ELISA

材料：

-Ni-NTA 瓊脂糖 (Qiagen)

-XK-16 管柱 (Amersham-Pharmacia)

-300 毫克分子量咪唑

-Superdex 200HiLoad 16/60 製備級管柱 (Amersham Biotech.)

-抗體：抗磷酸酪胺酸 HRP-共軛之 Py20(Transduction labs)

-FAKcd：在室內純化及活化

(108)

-TMB 微井過氧化酶基質 (Oncogene Research Products
#CL07)

-BSA : Sigma#A3294

-Tween-20 : Sigma#P1379

-DMSO : Sigma#D-5879

-D-PBS : Gibco#14190-037

用於純化作用之試劑：

-緩衝液 A : 50 毫克分子量 HEPES pH7.0

500 毫克分子量 NaCl

0.1 毫克分子量 TCEP

完全的 TM 蛋白酶抑制劑雞尾酒錠劑

-緩衝液 B : 25 毫克分子量 HEPES pH7.0

400 毫克分子量 NaCl

0.1 毫克分子量 TCEP

-緩衝液 C : 10 毫克分子量 HEPES pH7.5

200 毫克分子量硫酸銨

0.1 毫克分子量 TCEP。

用於激活作用之試劑

-FAK(410-524) : 3 個冷凍份量之試管，150 微升/試管，總計 450 微升，1.48 公克/毫升(660 微克)。

-His-Src(249-524) : 在 10 毫升 HEPES，200 毫克分子量 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 中的 ~0.74 毫克/毫升儲液

(109)

-Src 反應緩衝液 (Upstate Biotech) :

100 毫克分子量 Tris-HCl pH7.2

125 毫克分子量 $MgCl_2$

25 毫克分子量 $MnCl_2$

2 毫克分子量 EDTA

250 微克分子量 Na_3VO_4

2 毫克分子量 DTT

- Mn^{2+} /ATP 雞尾酒 (Upstate Biotech) :

75 毫克分子量 $MnCl_2$

500 微克分子量 ATP

20 毫克分子量 MOPS pH7.2

25 毫克分子量 甘油磷酸鹽

5 毫克分子量 EGTA

1 毫克分子量 DTT

-ATP : 150 毫克分子量 儲液

- $MgCl_2$: 1 克分子量 儲液

-DTT : 1 克分子量 儲液

用於 FAKcd 激酶 ELISA 之試劑

-磷酸化緩衝液 :

50 毫克分子量 HEPES pH7.5

125 毫克分子量 NaCl

48 毫克分子量 $MgCl_2$

-清洗緩衝液 : TBS+0.1% Tween-20

(110)

-阻斷緩衝液：

Tris 緩衝食鹽水

3%BSA

過濾的 0.05%Tween-20

-平盤塗佈緩衝液：

在磷酸鹽緩衝食鹽水中的 50 毫克/毫升聚-Glu-Tyr(Sigma#P0275)(DPBS)

-ATP：在 H₂O 或 HEPES, pH7 中的 0.1 克分子量 ATP

註明：ATP 檢定緩衝液：

組合成在 PBS 中的 75 微克分子量 ATP，所以

在 120 微升反應體積中的 80 微升=500 微克分子量之最終 ATP 濃度

I. His-FAKcd(410-689)之純化作用

1. 將包括過度表現之 His-FAKcd410-689 重組蛋白的 130 公克桿狀病毒細胞糊狀物再懸浮在 3 份體積(400 毫升)緩衝液 A 中，

2. 在微流化器上通過溶血素細胞，

3. 在 Sorval SLA-1500 轉體中以 40℃ 及以 14,000rpm 離心 30 分鐘的方式移除細胞屑，

4. 將上層清液轉移至透明試管中及加入 6.0 毫升 Ni-NTA 瓊脂糖(Qiagen)，

5. 在 40℃ 下以溫和旋轉的方式培育上層清液 1 小時，

(111)

6. 在搖擺吊桶轉體中以 700xg 離心上層清液，
7. 棄置上層清液及將瓊脂糖珠再懸浮在 20.0 毫升緩衝液 A 中，
8. 將瓊脂糖珠轉移至與 FPLCTM 之 XK-16 管柱 (Amersham-Pharmacia) 中，
9. 以 5 管柱體積之緩衝液 A 清洗瓊脂糖珠及以包括 300 毫克分子量咪唑之緩衝液 A 梯度洗提管柱，
10. 進行洗提餾份之緩衝液改變成緩衝液 B，
11. 在緩衝液交換之後，匯集餾份及以 1:300 之比例 (體積/體積) 加入凝血酶，並在 13°C 下培育隔夜，移除 N-末端之 His-tag (His-FAK410-698 → FAK410-689 (a.k.a. FAKcd))，
12. 將反應混合物加回在以緩衝液 A 平衡的 Ni-NTA 管柱上，並收集溶出液
13. 將溶出液濃縮成 1.7 毫升及直接裝載在以緩衝液 C 平衡之 Superdex 200 HiLoad 16/60 製備級管柱上。洗提出介於 85-95 毫升希望的蛋白質，
14. 將整份 FAKcd 蛋白質在 -80°C 下冷凍儲存。

II. FAK 激活作用

1. 將以下加入 450 微升之 1.48 毫克/毫升 (660 微克) 之 FAK(410-689) 中：
30 微升之 0.037 毫克/毫升 (1 微克分子量) 之 His-Src(249-524)

(112)

30 微升之 7.5 毫克分子量 ATP

12 微升之 20 毫克分子量 $MgCl_2$

10 微升 Mn^{2+} /ATP 雞尾酒 (UpState Biotech.)

4 微升之 6.7 毫克分子量 DTT

60 微升 Src 反應緩衝液 (UpState Biotech.)

2. 將反應在室溫下培育至少 3 小時

在時間 t_0 時，將幾乎所有的 FAK(410-689)以單一磷酸化。第二次磷酸化作用緩慢。在 t_{120} ($t=120$ 分鐘)時，加入 10 微升之 150 毫克分子量 ATP。

T_0 =(開始)90%之單一磷酸化之 FAK(410-689)(1 PO_4)

T_{43} =(43 分鐘)65%之單一磷酸化(1 PO_4)，35%之雙重磷酸化(2 PO_4)

T_{90} =(90 分鐘)45%之 1 PO_4 ，55%之 2 PO_4

T_{150} =15%之 1 PO_4 ，85%之 2 PO_4

T_{210} =<10%之 1 PO_4 ，>90%之 2 PO_4 脫鹽化樣品

3. 將 180 微升整份脫鹽化物質加入 NiNTA 旋轉管柱中及在旋轉管柱上培育

4. 以 10k rpm 旋轉(微離心)5 分鐘，分離及收集溶出液(激活之 FAK(410-689))，並移除 His-Src(捕獲在管柱上)。

III. FAKcd 激酶 ELISA

1. 以聚-glu-tyr(pGT)以 10 微克/井塗佈 96 井 Nunc MaxiSorp 平盤：在 PBS 中製備 10 微克/毫升之 pGT 及整

(113)

份 100 微升/井。將平盤在 37℃ 下培育隔夜，吸出上層清液，以清洗緩衝液清洗平盤 3 次及以搖動乾燥，然後儲存在 4℃ 下。

2. 製備在 100%DMSO 中的 2.5 毫克分子量之化合物儲備溶液。接著將儲液在 100%DMSO 中稀釋成 60X 之最終濃度，並在激酶磷酸化緩衝液中以 1:5 稀釋。

3. 製備在激酶磷酸化緩衝液中的 75 微克分子量之實用 ATP 溶液。將 80 微升加入每一種井中，成為 50 微克分子量之最終 ATP 濃度。

4. 將 10 微升之稀釋化合物(0.5 對數系列稀釋液)轉移至 pGT 檢定平盤的每一個井中，每一個化合物在相同的平盤上重複進行 3 次。

5. 將在冰上的 FAKcd 蛋白質在激酶磷酸化緩衝液中以 1:1000 稀釋。每一個井分配 30 微升。

6. 註明：必須測定每一批蛋白質的線型及適當的稀釋作用。經選擇之酵素濃度應該使得檢定訊號量在 OD450 時約 0.8-1.0 及在反應速度範圍內。

7. 製備無 APT 控制品(雜訊)及無化合物控制品(訊號)。

8. (雜訊)以一排空白井接收在 DMSO 中以 1:5 稀釋之 10 微升化合物、80 微升磷酸化緩衝液(不含 ATP)及 30 微升 FAKcd 溶液。

9. (訊號)以控制井接收在激酶磷酸化緩衝液中以 1:5 稀釋之 10 微升 DMSO(不含化合物)、80 微升之 75 微克分

(114)

子量 ATP 及 30 微升 FAKcd 溶液。

10. 將反應在平盤搖動器上以溫和搖動的方式在室溫下培育 15 分鐘。

11. 以吸出反應混合物及以清洗緩衝液清洗 3 次的方式終止反應。

12. 將以磷酸酪胺酸 HRP-共軛 (pY20HRP) 抗體在封阻緩衝液中稀釋成 0.250 微克/毫升 (1:1000 之儲液)。每一個井分配 100 微升，並在室溫下以搖動培育 30 分鐘。

13. 吸出上層清液及以清洗緩衝液清洗平盤 3 次。

14. 在室溫下以每一個井加入 100 微升 TMB 溶液，開始顯色。在約 15-30 秒之後，以每一個井中加入 100 微升之 0.09 克分子量 H_2SO_4 的方式終止顯色。

15. 以在 BioRad 微平盤讀取計上或在能夠在 OD450 時讀取之微平盤讀取計上測量在 450 毫微米之吸收值的方式定量信號。

16. 酪胺酸激酶活性之抑制作用將引起吸收信號降低。訊號典型係 0.8-1.0 OD 單元。將該值以 IC_{50} 微克分子量濃度作為報告。

以 FAK 可誘發之細胞為主之 ELISA：最終樣本

材料：

Reacti- 結合羊抗兔平盤 96 井 (Pierce Product #15135ZZ @美金 115.00)

FAKpY397 兔多株抗體 (Biosource #44624 @美金

(115)

315.00)

ChromePure 兔 IgG 全細胞 (Jackson Laboratories
#001-000-003 @美金 60/25 毫克)

UBI α FAK 克隆 2A7 鼯鼠單株抗體 (Upstate #05-182
@美金 289.00)

以過氧化酶共軛之 AffiniPure 羊抗鼯鼠 IgG (Jackson
Labs #115-035-146 @美金 95/1.5 毫升)

SuperBlock TBS (PierceProduct #37535ZZ @美金 99)

胎牛血清蛋白 (Sigma #A-9647 @美金 117.95/100 公克)

TMB 過氧化酶基質 (Oncogene Research Products
#CL07-100 毫升 @美金 40.00)

Na₃VO₄ 原鈳酸鈉 (Sigma #S6508 @美金 43.95/50 公
克)

MTT 基質 (Sigma #M-2128 @美金 25.95/500 毫克)

生長介質：DMEM+10%FBS, P/S, Glu, 750 微克/毫升
扎歐辛 (Zeocin) 及 50 微克/毫升抗潮霉素 (扎歐辛係
InVitrogen #R250-05 @美金 725 及抗潮霉素係 InVitrogen
#R220-05 @美金 150)

美服培酮 (Mifepristone) (InVitrogen #H110-01 @美金
125)

完整的 TM 無 EDTA 之蛋白酶抑制劑粒 (Boehringer
Mannheim #1873580)

用於激酶依賴型磷酸 FAKY397 選擇性之以 FAK 細胞
為主之樣本

(116)

步驟：

發展一種在 ELISA 格式中以可誘發之 FAK 細胞為主之檢定法，用於篩選供證實酪胺酸激酶特異性抑制劑之化學物質。以細胞為主之檢定法探究 GeneSwitch™ 系統 (Invitrogen) 以外源控制 FAK 表現及磷酸化之機制，以及在殘基 Y397 之激酶依賴性自動磷酸化位置。

在殘基 Y397 之激酶依賴性自動磷酸化之抑制作用會在 OD450 引起吸收信號降低。訊號典型係 0.9-1.5 OD450 單元，具有 0.08 至 0.1 OD450 單元範圍之雜訊滑落。將該值以 IC₅₀s 微克分子量濃度作為報告。

在第 1 天時，使 A431-FAKwt 在 T175 燒瓶中生長。在進行 FAK 細胞檢定之前一天，先將 A431-FAKwt 細胞接種在 96 井 U 形底平盤上的生長介質中。在 FAK 誘發作用之前，先允許細胞安置在 37°C 及 5%CO₂ 下 6 至 8 小時。製備在 100%乙醇中的 10 微克分子量之美服培酮儲備溶液。接著將儲備溶液在生長介質中稀釋成 10X 之最終濃度。將 10 微升該稀釋液 (0.1 毫微米之最終濃度的美服培酮) 轉移至每一個井中。允許細胞安置在 37°C 及 5%CO₂ 下隔夜 (12 至 16 小時)。也製備沒有美服培酮誘發之 FAK 表現及磷酸化作用之控制井。

在第 2 天時，以在 SuperBlock TBS 緩衝液中製備之 3.5 微克/毫升磷酸特異性 FAKpY397 多株抗體塗佈羊抗兔塗盤，並允許盤在平盤搖動器上以室溫搖動 2 小時。可視

(117)

需要以在 SuperBlock TBS 中製備之 3.5 微克/毫升控制捕獲抗體 (Whole Rabbit IgG 分子) 塗佈控制井。使用緩衝液以 3 次清洗掉過量 FAKpY397。在平盤搖動器上每一個井以 200 微升 3%BSA/0.5%Tween 封阻緩衝液在室溫下經 1 小時封阻以抗 FAKpY397 塗佈之平盤。在封阻平盤的同時，製備在 100%DMSO 中的 5 毫克分子量儲備溶液。接著將儲備溶液連續在 100%DMSO 中稀釋成 100X 之最終濃度。使用 100X 溶液製成在生長介質中的 1:10 之稀釋液，並將 10 微升適當的化合物稀釋液轉移至每一個或包括在 37℃ 及 5%CO₂ 下經 30 分鐘以 FAK 誘發之 A431 細胞或未誘發之控制 A431 細胞之井中。製備 RIPA 溶胞緩衝液 (50 毫克分子量 Tris-HCl, pH7.4, 1%NP-40, 0.25%脫氧膽鹼 Na, 150 毫克分子量 NaCl, 1 毫克分子量 EDTA, 1 毫克分子量 Na₃VO₄, 1 毫克分子量 NaF 及每 50 毫升溶液一份完整的 TM 無 EDTA 蛋白酶抑制劑粒)。在 30 分鐘的化合物處理結束時，使用 TBS-T 清洗緩衝液以 3 次清洗掉化合物。以 100 微升/井之 RIPA 緩衝液溶解細胞。

移除塗佈之平盤的封阻緩衝液及使用 TBS-T 清洗緩衝液清洗。將 100 微升全細胞溶胞液 (來自步驟 6) 使用 96-井自動化微分配器轉移至以羊抗兔 FAKpY397 塗佈之平盤中，以補獲磷酸 FAKY397 蛋白質。在室溫下搖動 2 小時。使用 TBS-T 清洗緩衝液以 3 次清洗掉未束縛之蛋白質。製備在 3%BSA/0.5%Tween 封阻緩衝液中的 0.5 微克/毫升 (1:2000 之稀釋液) UBI α FAK 偵測抗體。將每一個井

(118)

分配 100 微升 UBI α FAK 溶液及在室溫下搖動 30 分鐘。使用 TBS-T 清洗緩衝液以 3 次清洗掉過量 UBI α FAK 溶液。製備 0.08 微克/毫升 (1:5000 之稀釋液) 的第二個以抗鼯鼠過氧化酶 (抗 2MHRP) 共軛之抗體。將每一個井分配 100 微升抗-2MHRP 溶液及在室溫下搖動 30 分鐘。使用 TBS-T 清洗緩衝液以 3 次清洗掉過量抗-2MHRP 溶液。在室溫下以每一個井加入 100 微升 TMB 基質溶液，允許顯色。每一個井以 100 微升 TMB 終止溶液 (0.09 克分子量 H₂SO₄) 終止 TMB 反應，並以在 BioRad 微平盤讀取計上測量在 450 毫微米之吸收值的方式定量信號。

將來自 "INDUCIBLE FOCAL ADHESION KINASE CELL ASSAY" 為標題之 Pfizer 法定待審案件第 PC11699 號之另外的 FAK 細胞檢定法併入本文以供參考。

在較佳的具體實施例中，本發明的化合物具有如以例如本文所述之激酶檢定法所測定之小於 100 毫微米之活體內活性。在激酶檢定法中的化合物以具有小於 25 毫微米之 IC₅₀ 較佳，並以小於 10 毫微米更佳。在進一步較佳的具體實施例中，在以例如本文所述之 FAK 細胞為主之檢定法中的化合物展現小於 1 微米之 IC₅₀ 較佳，以小於 100 毫微米更佳，並以小於 25 毫微米最佳。

以任何能夠使化合物輸送至作用位置之方法可以完成本發明化合物 (以下稱為 "活性化合物 (類)") 的投藥。這些方法包括經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射 (包括靜脈內、皮下、肌肉內、血管內或灌入技術)、局部及經

(119)

直腸徑投藥。

所投予之活性化合物量將將依據欲治療之病患、異常或症狀的嚴重性、投藥速度、化合物配置及處方醫師的判斷。但是，以單次或多次服用的有效劑量係在以每公斤體重劑每天約 0.001 至約 100 毫克之範圍內，以約 1 至約 35 毫克/公斤/天較佳。劑量係根據特殊的應用及活性組份效力可從 0.01 毫克改變或調整至 1 公克。就 70 公斤的人而言，其可能的劑量係約 0.05 至約 7 公克/天，以約 0.2 至約 2.5 公克/天較佳。在一些案例中，比上述範圍的下限更低的劑量可能更適當，但是在其它的案例中，可能使用還更大的服用量，不會引起任何有害的副作用，其先決條件係先將這些更大的服用量分成數次供在整天之內投藥的小服用量。

活性化合物可能適用於單獨的治療法或可以包含一或多種其它的抗腫瘤物質，例如，那些選自例如有絲分裂抑制劑（例如，長春花鹼）、烷基化試劑（例如，順氯胺鉑、碳鉑及環磷醯胺）、抗代謝物（例如，5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷及羥基尿素，或例如在歐洲專利申請案第 239362 號中所揭示的其中一種較佳的抗代謝物，如 N-(5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-氧基喹啉-6-基甲基)-N-甲基胺基]-2-噻吩甲醯基)-2-谷胺酸）、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、中間插入抗體（例如，亞德里亞霉素及博萊霉素）、酵素（例如，干擾素）及抗激素（例如抗雌激素，如諾伐狄克斯（Nolvadex）（塔莫西分（tamoxifen），或例如抗雄激素，如卡

(120)

索狄克斯 (Casodex) (4'-氰基-3-(4-氟苯基磺醯基)-2-羥基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙醯基替苯胺))。以同時、連續或分開服用各個治療組份的方式可以達成這種共同治療法。

醫藥組成物可以具有適合於經口投藥之型式(如藥片、膠囊、藥丸、粉劑、持續型釋放調配物、溶液、懸浮液)、非經腸注射之型式(如無菌溶液、懸浮液或乳液)、局部投藥之型式(如軟膏或乳膏)或直腸投藥之型式(如栓劑)。醫藥組成物可以具有適合於單次投藥精密投藥的單位劑型。醫藥組成物將包括慣用的醫藥載體或賦形劑及根據本發明作為活性成份之化合物。此外，其可以包括其它的醫學或醫藥試劑、載體、佐劑等。

非經腸投藥型式之實例包括在無菌水溶液中的活性化合物，例如，在水性丙二醇或右旋糖溶液。若必要時，可將這些劑型適當地緩衝。

適合的醫藥載體包括稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑。若必要時，醫藥組成物可以包括另外的成份，如調味劑、結合劑、賦形劑及類似物。因此，關於口服投藥，可以一起使用包括各種賦形劑(如檸檬酸)與各種崩散劑(如澱粉、藻酸和特定的複合矽酸鹽)及與結合劑(如蔗糖、白明膠及阿拉伯膠)之藥片。此外，潤滑劑(如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉)對製錠目的而言非常有用。也可以使用類似型式之固體組成物的軟及硬填充式膠囊。因此，較佳的材料包括乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇。在希望以水性懸浮液或酏劑經口服投藥時，則可將其

(121)

中的活性化合物與各種甜味劑或調味劑、著色劑或染料，以及若必要時的乳化劑或懸浮劑和稀釋劑(如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合物)組合。

那些熟練於本技藝的人已知或明白用於製備具有特殊劑量之活性化合物的各種醫藥組成物之方法。例如，參考 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa 第 15 版(1975)。

由以下的實例及製備作用進一步例證及實例說明本發明的化合物及製備這些化合物之方法。當然不是以任何以下的實例及製備作用的範圍為方式限制本發明的範圍。在以下的實例中，具有單一對掌性中心之分子係以外消旋性混合物存在，除非有其它另外的說明。那些具有二或多個對掌性中心之分子係以非對映異構物之外消旋性混合物存在。以那些熟練於本技藝的人已知的方法可以獲得單一對映異構物/非對映異構物。

在以下的製備作用及實例中論及 HPLC 色層分離法時，則所使用的通用條件如下，除非有其它另外的說明。所使用的管柱係 150 毫米距離及 4.6 毫米內直徑之 ZORBAX RXC18 管柱(由 Hewlett Packard 所製造的)。將樣品流經 Hewlett Packard-1100 系統。使用 100%醋酸銨/醋酸緩衝液(0.2 克分子量)經 10 分鐘流至 100%乙腈之梯度溶劑法。接著將系統進行以 100%乙腈經 1.5 分鐘及接著以 100%緩衝液溶液經 3 分鐘之清洗循環。經該期間的流速係固定的 3 毫升/分鐘。

(122)

在以下的實例及製備作用中，以 "Et" 代表乙基，"Ac" 代表乙醯基，"Me" 代表甲基及 "Bu" 代表丁基。

實例

通用方法：

5-硝基脛吡啶之製備作用：

將發烟硝酸 (8.4 毫升) 逐滴加入在 15℃ 下在 100 毫升濃縮硫酸中的脛吡啶 (26 公克) 之溶液中。仔細注意使溫度維持在 -15℃。在加完之後，將反應攪拌 30 分鐘及接著倒入冰水中。形成黃色沉澱物，將其以過濾分離，提供 34 公克 (98%) 5-硝基脛吡啶。

5-胺基脛吡啶 (2) 之製備作用：

將 10% Pd/C (0.5 公克) 加入在帕爾 (Parr) 瓶中在 120 毫升二甲基乙醯胺中的 5-硝基脛吡啶 (25 公克) 之溶液中。將混合物經 16 小時氫化 (40 psi H₂)。以過濾移除觸媒，並將過濾物以醚 (2 公升) 稀釋，提供 5-胺基脛吡啶 (10.5 公克；50%)。

2,4-二氨基-5-三氟甲基嘧啶 (3) 之製備作用：

將 5-三氟甲基尿嘧啶 (250 公克，1.39 莫耳) 及磷醯氯 (655 毫升，6.94 莫耳，5 當量) 裝入配備架空的攪拌器、回流濃縮器、加料漏斗及內熱電偶的 3 公升之 4-頸燒瓶中。將內容物維持在氮氣下，同時將濃縮磷酸 (85 重量

(123)

%，9.5 毫升，0.1 當量)加入一份泥漿中，生成中級放熱作用。接著將二異丙基乙胺(245 毫升，1.39 莫耳，1 當量)以加完時使反應的內溫度達到 85-90℃ 的這種速度經 15 分鐘逐滴加入。在加完胺時，反應混合物係均勻的淺橘色溶液。開始加熱，並使橘色溶液在 100℃ 下維持 20 小時，在此時反應混合物的 HPLC 分析顯示原料已消耗。移除內部加熱，並將燒瓶內容物冷卻至 40℃，接著逐滴加入 3 當量 HCl(5 公升，10 當量)與二乙醚(2 公升)之冷卻混合物中，使驟冷罐之溫度維持在 10 至 15℃ 之間。將層分開，並將水層以醚(1 公升)萃取一次。將合併的有機層合併，以水清洗，直到洗液係中性為止(5x1.5 公升洗液)，以 MgSO_4 乾燥及濃縮，提供 288 公克(95%產量)之淺黃橘色油，96%純度(HPLC)。可將該物質以蒸餾(在 79 毫米 Hg 下之沸點 109℃)。

5-(4-氨基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮(4)之製備作用：

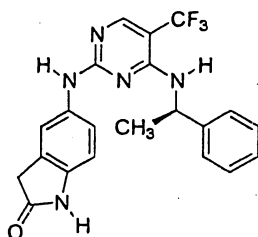
將在醚中的 1 克分子量氯化鋅溶液(1 當量，0.921 公升)加入在 1:1 之 DCE/BuOH(1.240 公升)中的 5-三氟甲基-2,4-二氨基嘧啶(214.8 公克，0.921 莫耳)之溶液中。在 0.5 小時之後，加入 5-胺基羥吲哚(124 公克，0.837 莫耳)及接著加入三乙胺(129.4 毫升，0.921 莫耳)，使溫度維持在 25℃。允許反應在室溫下攪拌隔夜，接著濃縮，並將產物自甲醇濕磨成黃色固體(224.3 公克，82%)。 ^1H

(124)

NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 3.29(s, 2H), 6.76(d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.39(d, $J=8.3$ Hz), 7.51(br s, 1H), 8.71(s, 1H), 10.33(s, 1H), 10.49(s, 1H). ^{13}C NMR(DMSO- d_6 , 100MHz) δ 177.0, 161.3, 158.7(br), 140.7, 132.8, 126.9, 123.7(q, $J=268$ Hz), 121.0, 118.7, 111.2(q, $J=32$ Hz), 109.6, 36.7; HPLC 逗留時間: 5.759 分鐘。LRMS(M^+)329.1, 331.1。

實例 1

5-[4-(R-1-苯基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮



將(R)(+) α 苯乙基胺(0.071 毫升, 0.547 毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.081 毫升, 0.456 毫莫耳)加入 1:1 之 DCE/BuO 醇(1:1 比, 4 毫升)及 5-(4-氨基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮(0.15 公克, 0.456 毫莫耳)之溶液中。將所得溶液在氮氣下攪拌及加熱至 80°C 經 16 小時。將反應冷卻至室溫, 以~10 毫升之二氯甲烷與甲醇之 1:1 混合物稀釋, 接著加入 0.5 公克 MP-碳酸鹽。將所得混合物攪拌, 過濾, 濃縮及以矽膠色層分離法(97:2.8:0.3 比之氯仿/甲醇/濃縮氫氧化銨)純化。獲得成為

(125)

白色固體之希望的標題化合物 (0.021 公克，11%)。HPLC 逗留時間：6.46 分鐘。LRMS(M+)413.4。

如實例 1，將氨基嘧啶(4)與適當的胺加熱，以製備以下的本發明化合物。在這些反應中所使用的胺或取自市場及以所取得的原樣子使用，或另一選擇係以那些熟練於本技藝的人已知用於胺之合成方法製得的。除非有其它另外的說明，將具有對掌性中心之化合物製備成外消旋性混合物。

表 1. 以實例 1 之方法製備的化合物：

化合物名稱	HPLC 逗留時間 (分鐘)	DS 數據 (M+H)
N-(1-甲基-1-苯基乙基)-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯磺醯胺	6.46	597.5
3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯磺醯胺	4.87	479.1
5-{4-[3-(三氟甲烷磺醯基)-苯甲基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	6.35	532.1

(126)

5-{4-[(六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	3.74	407.3
5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.21	485.2
N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺	5.22	493.3
3-氧基-3-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-六氫吡啶-1-基)-丙腈	4.92	474.3
5-{4-[3-(1,1-二氧基-1N ⁶ -異噻唑烷-2-基)-丙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.89	471.1
5-[4-(2-甲基丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	6.53	380.3
5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.17	485.3
N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-甲烷磺醯胺	4.38	431.2

(127)

N-{4-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-丁基}-甲烷磺酰胺	4.78	459.3
5-{4-[(1-甲烷磺酰基六氢吡啶-4-基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	5.22	485.3
N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-乙基}-甲烷磺酰胺	4.81	445.1
甲烷磺酸 3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基酯	5.67	494.1
N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-丙基}-甲烷磺酰胺	4.58	445.1
5-{4-[(4-甲烷磺酰基吗啉-2-基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	4.87	487.2
N-(4-氟基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-甲烷磺酰胺	5.29	511.1
5-{4-[(5-氧基吗啉-2-基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	4.12	423.3

(128)

N-(4-甲氧基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺酰胺	5.38	523.2
N-(4-甲基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺酰胺	5.30	507.2
5-[4-(3-甲烷磺酰基甲基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吡啶-2-酮	5.14	492.2
5-{4-[(4-三氟乙酰胺基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	5.64	505.1
5-{4-[(1-甲烷磺酰基氮唑-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	4.76	457.2
N-甲基-N-(4-甲基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺酰胺	6.66	521.3
5-{4-[(1-甲烷磺酰基吡咯烷-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	4.97	471.2

(129)

N- 甲 基 -N-{ 3-[2-(2- 氧 基 -2,3- 二 氢 - 1H- 吡 啶 -5- 基 胺 基)-5- 三 氟 甲 基 嘧 啶 - 4- 基 胺 基]- 丙 基 }- 甲 烷 磺 酰 胺	5.02	459.2
5-{ 4-[2-(1- 甲 烷 磺 酰 基 六 氢 吡 啶 -2- 基)- 乙 基 胺 基]-5- 三 氟 甲 基 嘧 啶 -2- 基 胺 基 }-1,3- 二 氢 吡 啶 -2- 酮	5.71	499.4
5-{ 4-[(4- 甲 烷 磺 酰 基 吡 啶 -2- 基 甲 基)- 胺 基]-5- 三 氟 甲 基 嘧 啶 -2- 基 胺 基 }- 1,3- 二 氢 吡 啶 -2- 酮	4.68	479.1
{ 2,2- 二 甲 基 -3-[2-(2- 氧 基 -2,3- 二 氢 - 1H- 吡 啶 -5- 基 胺 基)-5- 三 氟 甲 基 嘧 啶 - 4- 基 胺 基]- 丙 基 }- 胺 基 甲 酸 特 丁 酯	7.01	495.0
5-[4-(3- 异 丙 氧 基 丙 基 胺 基)-5- 三 氟 甲 基 嘧 啶 -2- 基 胺 基 }-1,3- 二 氢 吡 啶 -2- 酮	6.27	410.4
5-{ 4-[(1- 甲 基 六 氢 吡 啶 -3- 基 甲 基)- 胺 基]-5- 三 氟 甲 基 嘧 啶 -2- 基 胺 基 }-1,3- 二 氢 吡 啶 -2- 酮	3.71	421.0
5-{ 4-[(四 氢 吡 喃 -4- 基 甲 基)- 胺 基]-5- 三 氟 甲 基 嘧 啶 -2- 基 胺 基 }-1,3- 二 氢 吡 啶 -2- 酮	5.16	408.3
5-[4-(2- 乙 基 丁 基 胺 基)-5- 三 氟 甲 基 嘧 啶 -2- 基 胺 基]-1,3- 二 氢 吡 啶 -2- 酮	6.95	394.3

(130)

5-{4-[(四氫呋喃-2R-基甲基)-胺基]- 5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫 吡啶-2-酮	5.30	394.3
5-{4-[(四氫呋喃-2S-基甲基)-胺基]-5- 三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡 啶-2-酮	5.30	394.3
5-{4-[(5-甲基呋喃-2-基甲基)-胺基]- 5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫 吡啶-2-酮	5.98	404.2
5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-2-基甲 基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺 基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.08	471.3
5-{4-[(金剛烷-2-基甲基)-胺基]-5-三 氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶- 2-酮	7.89	458.3
5-{4-[(金剛烷-2-基甲基)-胺基]-5-三 氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶- 2-酮	5.20	473.3
5-[4-(2-甲氧基-2-甲基丙基胺基)-5- 三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡 啶-2-酮	5.87	396.3
5-{4-[(內雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲 基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺 基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	6.74	416.3

(131)

(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯甲基)-磷酸二甲酯	5.03	522.2
5-[4-(3-甲基丁基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吡啶-2-酮	6.87	380.2
5-{4-[(2-羟基环己基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	6.66	422.2
N-(4-甲氧基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯甲基)-N-甲基甲磺酰胺	5.69	537.2
5-{4-[(4-乙烷磺酰基吗啉-2-基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	5.11	501.3
5-(4-{[4-(丙烷-2-磺酰基)-吗啉-2-基甲基]-氨基}-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基)-1,3-二氢吡啶-2-酮	5.35	515.2
5-{4-[(4-乙磺基吗啉-2-基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	4.43	451.2
5-{4-[(4-丙磺基吗啉-2-基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	4.74	465.2

(132)

5-(4-{[4-(2,2-二甲基丙醯基)-嗎啉-2-基甲基]-胺基}-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.43	493.2
2-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-嗎啉-4-羧酸甲酯	5.04	467.2
5-{4-[(4-甲氧基乙醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.44	481.2
5-[4-(3-乙烷磺醯基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.36	492.3
5-{4-[(4-甲烷磺醯基嗎啉-2R-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.84	487.3
5-{4-[(4-甲烷磺醯基嗎啉-2S-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.86	487.3
5-{4-[(嘧啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.53	402.3
5-{4-[(吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.42	402.1

(133)

N-(4-氟基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-N-甲基甲烷磺酰胺	5.55	523.3
5-{4-[(1-甲烷磺酰基六氢吡啶-3-基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	5.17	485.3
5-{4-[(4-異丁酰基嗎啉-2-基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	5.03	479.2
5-[4-(3,3-二甲基-2-氧基-丁基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吡啶-2-酮	6.00	408.2
5-[4-(1,2-二甲基丙基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吡啶-2-酮	6.65	380.3
5-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吡啶-2-酮	5.57	382.3
5-{4-[2-(1,1-二氧基-1N ⁶ -異噻唑烷-2-基)-乙基氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	4.59	457.3
5-[4-(3-甲基氨基丙基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吡啶-2-酮	3.47	381.3

(134)

5-{4-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吲哚-2-酮	4.62	401.3
5-{4-[(6-甲烷磺醯基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吲哚-2-酮	4.89	479.3
5-{4-[3-(1,1-二氧基-1N ⁶ -異噻唑烷-2-基)-苯甲基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吲哚-2-酮	5.45	519.2
5-[4-(1R-苯基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吲哚-2-酮	6.42	414.4
5-(4-異丙基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氢吲哚-2-酮	5.84	352.2
5-(4R-第二丁基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氢吲哚-2-酮	6.22	366.2
5-(4S-第二丁基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氢吲哚-2-酮	6.23	366.2
5-[4-(2-甲基胺基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吲哚-2-酮	3.29	367.3
5-[4-(1S-苯基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氢吲哚-2-酮	6.42	414.3
5-{4-[(2-甲烷磺醯基甲基噻唑-4-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氢吲哚-2-酮	4.72	499.3

(135)

5-(4-丙基氨基-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基)-1,3-二氢吲哚-2-酮	5.91	352.2
5-[4-(2-羟基-1-甲基乙基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吲哚-2-酮	4.49	368.2
5-[4-(1-羟基甲基丙基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吲哚-2-酮	4.85	382.2
5-{4-[(5-甲磺酰基吡啶-3-基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吲哚-2-酮	4.55	479.4
5-{4-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吲哚-2-酮	4.49	401.2
5-[4-(1,3-二甲基丁基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吲哚-2-酮	6.99	394.3
N-異丙基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-丙基}-甲磺酰胺	5.12	487.3
5-[4-(1S-羟基甲基-2-甲基丙基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吲哚-2-酮	5.23	396.3
N-環己基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-丙基}-甲磺酰胺	6.24	527.2

(136)

5-[4-(1,2,3,4-四氫蔡-1-基胺基)-5-三 氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚- 2-酮	440.4	7.17
5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-2S-基甲 基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺 基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.07	471.2
5-{4-[(3-甲基噻吩-2-基甲基)-胺基]- 5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫 吲哚-2-酮	6.18	420.4
5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-3R-基甲 基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺 基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	4.95	471.2
5-[4-(2-羥基-1S-苯基乙基胺基)-5-三 氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚- 2-酮	5.28	430.3
5-[4-(2-羥基-1S-甲基乙基胺基)-5-三 氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚- 2-酮	4.49	368.3
5-[4-(1R-羥甲基丙基胺基)-5-三氟甲 基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	4.85	382.2
5-[4-(1-嘧啶-4-基乙基胺基)-5-三氟 甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2- 酮	4.84	416.3

(137)

5-[4-(1,1-二氧基四氫-1-噻吩-3-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.67	426.3
5-{4-[(1H-咪唑-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	3.27	390.3
5-[4-(2-六氫吡啶-2-基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	3.79	421.4
5-[4-(異丁基甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	6.82	380.3
N-甲基-N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺	5.49	507.4
N-乙基-N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺	5.67	521.3
5-[4-(2-甲烷磺醯基苯基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.47	478.2
N-異丙基-N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺	5.81	535.3

(138)

5-{4-[(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']雙吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.79	484.3
5-{4-[(1-嘧啶-2-基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	6.17	485.3
5-{4-[2R-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.70	499.4
5-{4-[2S-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.70	499.4
5-[4-(3-甲硫基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.83	398.2
5-[4-(1S-羥甲基-3-甲硫基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.02	428.2
5-[4-(2-羥基-1R-甲基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	4.49	368.3
5-[4-(1R-羥甲基-2-甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.23	396.4

(139)

N-乙基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-丙基}-甲烷磺酰胺	5.31	473.3
5-{4-[(1-甲烷磺酰基吡咯烷-3R-甲基)-氨基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基}-1,3-二氢吡啶-2-酮	4.94	471.4
5-[4-(1S-羟甲基丙基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吡啶-2-酮	4.86	382.3
5-[4-(3,5-二硝基苯甲基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吡啶-2-酮	6.04	490.1
N-(2-{[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-甲烷磺酰胺	5.84	493.1
N-异丙基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基氨基]-乙基}-甲烷磺酰胺	5.37	473.3
5-[4-(2-羟基-1-苯基乙基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吡啶-2-酮	5.29	430.3
5-[4-(1R-羟甲基-3-甲基丁基氨基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基氨基]-1,3-二氢吡啶-2-酮	5.59	410.4

(140)

5-[4-(1S-羥甲基-3-甲基丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.59	410.4
5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2S-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.16	485.3
5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-2R-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.08	471.3
5-[4-(甲基吡啶-2-基甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.37	451.3
5-{4-[(3-甲烷磺醯基苯甲基)-甲基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.66	492.3
N-甲基-N-(2-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺	5.63	507.3
5-[4-(甲基吡啶-3-基甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.25	415.4
5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-3-基甲基)-甲基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.69	499.4

(141)

5-[4-(甲 基 吡 啶 -4-基 甲 基 胺 基)-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基]-1,3-二 氫 吲 哚 - 2-酮	5.12	415.3
5-(4-環 戊 基 胺 基 -5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2- 基 胺 基)-1,3-二 氫 吲 哚 -2-酮	6.47	378.3
5-[4-(2,6-二 甲 氧 基 苯 甲 基 胺 基)-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基]-1,3-二 氫 吲 哚 - 2-酮	6.78	460.3
5-{4-[(1,5-二 甲 基 -1H-吡 啶 -3-基 甲 基)-胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吲 哚 -2-酮 ；	4.99	418.3
5-[4-(2-咪 啶 -1-基 乙 基 胺 基)-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基]-1,3-二 氫 吲 哚 -2- 酮	3.58	404.2
5-{4-[(吡 啶 -2-基 甲 基)-胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吲 哚 -2- 酮	4.95	401.4
5-[5-三 氟 甲 基 -4-(2-三 氟 甲 基 苯 甲 基 胺 基)-嘧 啶 -2-基 胺 基]-1,3-二 氫 吲 哚 - 2-酮	6.57	468.2
5-{4-[(3-甲 基 吡 啶 -2-基 甲 基)-胺 基]- 5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吲 哚 -2-酮	6.07	415.3

(142)

5-[4-(3-甲 烷 磺 醯 基 苯 甲 基 胺 基)-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基]-1,3-二 氫 吡 啶 - 2-酮	5.16	478.2
5-{4-[2-(1-乙 醯 基 六 氫 吡 啶 -2-基)-乙 基 胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }- 1,3-二 氫 吡 啶 -2-酮	5.22	463.4
5-{4-[2-(1-丙 醯 基 六 氫 吡 啶 -2-基)-乙 基 胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }- 1,3-二 氫 吡 啶 -2-酮	5.65	477.4
5-{4-[2-(1-環 丙 烷 羰 基 六 氫 吡 啶 -2- 基)-乙 基 胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吡 啶 -2-酮	5.86	489.4
5-{4-[2-(1-異 丁 基 六 氫 吡 啶 -2-基)-乙 基 胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }- 1,3-二 氫 吡 啶 -2-酮	6.07	491.3
5-{4-[2-(1-丁 醯 基 六 氫 吡 啶 -2-基)-乙 基 胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }- 1,3-二 氫 吡 啶 -2-酮	5.99	491.4
5-{4-[2-(1-甲 氧 基 乙 醯 基 六 氫 吡 啶 -2- 基)-乙 基 胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吡 啶 -2-酮	5.19	493.4
5-{4-[2-(1-環 丁 烷 羰 基 六 氫 吡 啶 -2- 基)-乙 基 胺 基]-5-三 氟 甲 基 嘧 啶 -2-基 胺 基 }-1,3-二 氫 吡 啶 -2-酮	6.31	503.4

(143)

N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-乙醯胺	4.47	423.3
N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-丙醯胺	4.89	437.45
環丙烷羧酸甲基-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-醯胺	5.07	449.3
N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-異丁醯胺	5.24	451.3
N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-丁醯胺	5.25	451.4
2-甲氧基-N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-乙醯胺	4.47	453.3
環丁烷羧酸甲基-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-醯胺	5.48	463.4
2,2-N-三氧基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-丙醯胺	5.80	465.3

(144)

2,N-二甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-丁醯胺	5.55	465.3
N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-苯醯胺	5.38	485.3
異噁唑-5-羧酸甲基-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-醯胺	4.91	476.2
嗎啉-4-羧酸甲基-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-醯胺	4.78	494.3
乙烷磺酸甲基-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-醯胺	5.29	473.3
丙烷-1-磺酸甲基-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-醯胺	5.71	487.3
1,1,N-三甲基-3-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-磺醯尿素	5.53	488.3
N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-丙醯胺	4.61	423.2

(145)

環丙烷羧酸甲基-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-醯胺	4.77	435.2
N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-丁醯胺	4.94	437.2
N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-丁醯胺	4.95	437.2
2-甲氧基-N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-乙醯胺	4.21	439.2
環丁烷羧酸甲基-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-醯胺	5.17	449.3
2,2-N-三氧基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-丙醯胺	5.57	451.4
2,N-二甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-丁醯胺	5.26	451.4
N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-苯醯胺	4.80	471.3

(146)

異噁唑-5-羧酸甲基-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-醯胺	4.51	462.3
嗎啉-4-羧酸甲基-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-醯胺	4.41	480.3
N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-甲烷磺醯胺	4.77	445.1
乙烷磺酸甲基-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-醯胺	5.03	459.2
丙烷磺酸甲基-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-醯胺	5.44	473.3
1,1,N-三甲基-3-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-磺醯尿素	5.49	474.2
2,2,2-三氟基-N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-乙醯胺	5.49	463.2
5-[4-(2-羥乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.05	354.3

(147)

5-(4-環丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.41	350.3
5-(4-環丁基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吡啶-2-酮	6.01	364.3
5-[4-(1,4-二甲基戊基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	7.45	498.4
5-[4-(3-咪唑-1-基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	3.77	418.3
5-[4-(2-苯氧基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	6.34	430.3
5-[4-(1-環己基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	7.61	420.4
5-[4-(1-羥甲基-2,2-二甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.64	410.4
5-[4-(1-甲氧基甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.96	396.3
5-[4-(茚滿-2-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	6.78	426.4
5-[4-(1,2,3,4-四氫萘-1-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	7.16	440.3

(148)

5-(4-環戊基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吡啶-2-酮	7.21	406.3
5-{4-[2-(2-氧基咪唑烷-1-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.04	422.3
4-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丁酸乙酯	5.65	424.2
5-[4-(2-羥基-1-羥甲基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	3.72	384.2
5-[4-(3-羥基-2,2-二甲基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.09	396.3
5-{4-[(異色滿-1-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	6.36	456.3
5-[4-(4-羥基-1,1-二氧基四氫-1H-噻吩-3-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.42	442.2
5-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.58	382.3

(149)

5-[4-(反式-4-甲硫基四氫呋喃-3-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.37	426.3
5-{4-[反式-2-(嘧啶-2-硫基)-環戊基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	6.32	488.3
5-[4-(節滿-1-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	6.86	426.3
5-{4-[2-(2-羥基乙硫基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	4.66	414.3
5-{4-[2-(吡啶-2-氧基)-丙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.20	445.3
5-{4-[2-(6-甲基吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.00	429.3
5-{4-[(2,3-二氫苯並[1,4]二氧己環-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.01	458.2
5-{4-[(1-二氫-1H-吡啶-4-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	4.60	404.3

(150)

5-{4-[(4,5,6,7-四氫苯並噻唑-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.93	461.2
5-[4-(1-苯基-3-[1,2,4]三唑-1-基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.24	495.2
5-(4-異丁基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮	6.12	366.4
5-[4-(2-環己基-1-羥甲基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	6.41	450.4
2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙酸甲酯	5.26	396.3
5-(4-環己基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮	6.82	392.3
5-[4-(3-羥丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	4.24	368.3
5-{4-[2-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	3.54	418.3
5-[4-(四氫呋喃-3-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	4.89	380.3

(151)

5-[4-(二環丙基甲基胺基)-5-三氟甲基 嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	6.59	404.3
5-{4-[2-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3- 基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基 胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.00	419.3
5-[4-(2-乙硫基乙基胺基)-5-三氟甲基 嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.99	398.3
5-[4-(2-苯氧基丙基胺基)-5-三氟甲基 嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	6.57	444.2
5-{4-[(1-乙基-5-氧基吡咯烷-3-基甲 基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺 基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.57	435.2
5-(4-{[1-(2-甲氧基乙基)-5-氧基吡咯 烷-3-基甲基]-胺基}-5-三氟甲基嘧啶- 2-基胺基)-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.44	465.2
5-[4-(二苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧 啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮	7.26	476.2
5-{4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基 胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}- 1,3-二氫吡啶-2-酮	4.90	418.3
5-{4-[(4-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-胺 基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3- 二氫吡啶-2-酮	3.40	404.2

(152)

5-{4-[(5-環丙基-1H-吡唑-3-基甲基)- 胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}- 1,3-二氫吡啶-2-酮	5.00	430.2
5-{4-[2-(4-甲基噻唑-5-基)-乙基胺 基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3- 二氫吡啶-2-酮	5.18	435.2
5-{4-[2-(1H-苯並咪唑-2-基)-乙基胺 基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3- 二氫吡啶-2-酮	4.39	454.2
5-{4-[(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲 基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺 基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.25	406.3
5-{4-[(5-苯基-4H-[1,2,4]三唑-2-基甲 基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺 基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.92	467.3
5-{4-[(1H-吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三 氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶- 2-酮	6.10	439.3
5-{4-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基甲 基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺 基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.77	418.3
5-{4-[(苯並噻唑-2-基甲基)-胺基]-5- 三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡 啶-2-酮	5.77	457.2

(153)

5-{4-[(3-甲基異噁唑-5-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.02	405.3
5-{4-[(4-甲基噁唑-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.12	421.2
5-{4-[1-(4-甲基噁唑-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.62	435.2
5-{5-三氟甲基-4-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.95	432.2
5-{4-[1-(2-甲基噁唑-4-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.69	435.3
5-{4-[(3-甲基咪唑並[2,1-b]噁唑-6-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.03	460.3
5-{4-[1-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	4.20	419.3
5-{4-[1-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮	5.02	432.3

(154)

5-{4-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	4.85	432.4
5-{4-[2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.17	444.4
5-{4-[2-(4-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.88	484.4
5-[4-(2-噻唑-4-基乙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.18	421.3
5-(4-二甲基胺基-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基)-1,3-二氫吲哚-2-酮	5.60	338.3
5-{4-[(1-嘧啶-2-基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮	6.17	485.4
5-[4-(節滿-1-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮	6.85	426.3

本發明不受本文所述之特殊的具體實施例範圍限制。事實上，除了那些在本文所述之外，那些熟練於本技藝的人自先前的說明及所伴隨之圖形將會明白本發明的各種修改。計劃以這些修改落在所附之申請專利範圍內。

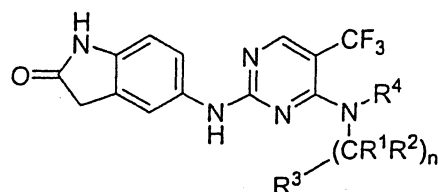
(155)

將所有的專利、申請案、發表案、試驗方法、文獻及
其它在本文所引用的材料以其全文併入本文以供參考。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：治療異常細胞生長之嘧啶衍生物類

本發明係關於式 1 化合物



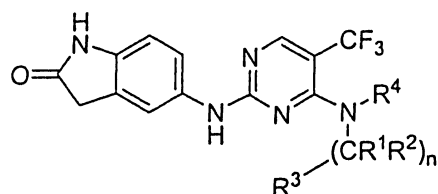
其中 R^1 - R^4 係如本文之定義。這些新穎嘧啶衍生物有用於治療在哺乳類中的異常細胞生長，如癌症。本發明也關於使用這些化合物治療在哺乳類中(尤其係人類)的異常細胞生長之方法及包括這些化合物之醫藥組成物。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ABNORMAL CELL GROWTH

The present invention relates to a compound of the formula 1

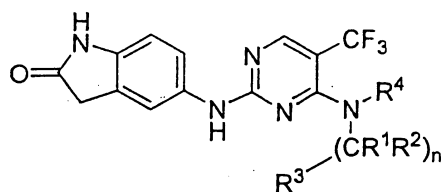


wherein R^1 - R^4 are as defined herein. Such novel pyrimidine derivatives are useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. This invention also relates to a method of using such compounds in the treatment of abnormal cell growth in mammals, especially humans, and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

(1)

拾、申請專利範圍

1. 一種式 1 化合物



1

或其在醫藥上可接受之鹽、媒合物、水合物或前體藥物，

其中 n 係從 1 至 3 之整數；

每一個 R^1 係獨立選自氫、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之取代基；其先決條件係上述 R^1 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及將該 R^1 取代基 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 基視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 及 $-CONR^5R^8$ 之部份取代，其先決條件係上述視需要之 R^1 部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之

(2)

sp^3 碳原子束縛；

每一個 R^2 係獨立選自氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 及 $-CONR^5R^6$ 之取代基，其先決條件係任何上述 R^2 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及將該 R^2 取代基 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 及 $-CONR^5R^6$ 視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之部份取代，其中可將 R^2 部份之該 $-(C_2-C_6)$ 烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代，其先決條件係上述視需要之 R^2 部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

可取 R^1 及 R^2 和與彼等附著之原子(類)一起形成環系基、 $-(C_3-C_{10})$ -環烷基或 $-(C_2-C_9)$ 雜環基，其中將該環系基視需要以 1 至 3 個選自氫、鹵素、羥基、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-$

(3)

$\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ 之部份取代，其中可將該環系基之該 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基及 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基部份視需要以 1 至 3 個 R^5 基取代，並將該環系基視需要以 1 至 3 個選自 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{NR}^5$ 之成份間斷，其先決條件係任何上述環系基部份或成份可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

R^3 係選自以下的取代基：

(a) 氫；

(b) $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基或 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基，將其視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 環烷基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 (C_2-C_9) 雜環基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基}$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})(\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})(\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-(\text{CO})\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CO})(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{環烷基}$ 、 $-(\text{CO})(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CO})(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{環烷基}$ 、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_9)$ 雜環基、 $-(\text{CO})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_9)$ 雜芳基、 $-(\text{CO})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基}$ 、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_3-\text{C}_6)\text{環烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 及 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基}$ $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基之部份取代；其中將該 $-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基

(4)

或 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基視需要以 1 至 3 個選自 $-(C=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之成份間斷；並可取 $R^3(b)$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

(c) $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基及 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基，將其視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-P(O)(O-(C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜環基、 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NSO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NHSO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-N((C_1-C_6)$ 烷基) $(SO_2-C_1-C_6)$ 烷基、 $-N((C_1-C_6)$ 烷基) $(SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基)、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)CF_3$ 、 $-(CO)(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(CO)(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CO)(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(CO)(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(CO)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)O(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(CO)O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CO)O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(CO)O(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(CO)(C_1-C_6)$ 烷基 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2NH(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-SO_2N((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2N((C_3-C_6)$ 環烷基) $_2$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 及 $-SO_2N(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_6-C_{10})$ 芳基之部份取代；其中將該 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_2-C_9)$ 雜環基視需要以 1 至 3 個選自 $-(C=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之成份間斷；並可取 $R^3(b)$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原

(5)

子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

(d) $-(C_1-C_6)$ 烷基，將其視需要以 1 至 3 個選自鹵素、羥基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $P(O)(O-(C_1-C_6)$ 烷基)₂、 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜環基、 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NHSO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-N((C_1-C_6)$ 烷基) $(SO_2-C_1-C_6)$ 烷基)、 $-N((C_1-C_6)$ 烷基) $(SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基)、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)CF_3$ 、 $-(CO)(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(CO)(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CO)(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(CO)(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(CO)O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CO)O(C_3-C_{10})$ 環烷基、 $-(CO)O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(CO)O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(CO)O(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-(CO)(C_1-C_6)$ 烷基- $O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_3-C_6)$ 環烷基、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2NH(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-SO_2N((C_1-C_6)$ 烷基)₂、 $-SO_2N((C_3-C_6)$ 環烷基)₂、 $-SO_2NR^5R^6$ 及 $-SO_2N(C_1-C_6)$ 烷基- (C_6-C_{10}) 芳基之部份取代；其中將該 $-(C_1-C_6)$ 烷基視需要以 1 至 3 個選自 $-(C=O)$ 、 $-SO_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 及 $-NR^5$ 之成份間斷；並可取 $R^3(b)$ 基之該 NR^5R^6 的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；以及其中將每一個 $R^3(b)$ -(d) 取代基、部份或成份視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷

(6)

基、 $-O(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-C=N-OH$ 、 $-C=N-O((C_1-C_6)$ 烷基)
基)、 $-NR^5R^6$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NR^5CONR^5R^6$ 及 $-NR^5SO_2R^7$ 之基取代，其先決條件係上述 $R^3(b)-(d)$ 取代基、部份、成份或基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取該 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 及 $-NR^5CONR^5R^6$ 基的 R^5 及 R^6 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

R^4 係選自氫、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基及 $-(C_2-C_9)$ 雜環基之取代基，其中將 R^4 取代基之該 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基及 $-(C_2-C_9)$ 雜環基視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NR^5_2$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 及 $-CONR^5R^8$ 之部份取代；其先決條件係上述 R^4 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取該 $-CONR^5R^8$ 基之 R^5 及 R^8 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_3-C_{10})$ 環烷基或 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

R^5 及 R^6 係各自為獨立選自氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基之取代基，其中將 R^5 或 R^6 取代基之該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-NH(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-NH(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-NH(C_1-$

(7)

C₉) 雜芳基、-N((C₁-C₆)烷基)₂、-N((C₃-C₇)環烷基)₂、-N((C₂-C₉)雜環基)₂、-N((C₆-C₁₀)芳基)₂、-N((C₁-C₉)雜芳基)₂、-O(C₁-C₆)烷基、-O(C₃-C₇)環烷基、-O(C₂-C₉)雜環基、-O(C₆-C₁₀)芳基、-O(C₁-C₉)雜芳基、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁷、-CONH₂、-CONHR⁷及-CONR⁷R⁸之部份取代，其先決條件係上述 R⁵ 或 R⁶ 取代基之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp³ 碳原子束縛；以及其中可取該-CONR⁷R⁸基之 R⁷ 及 R⁸ 和與彼等附著之原子類一起形成-(C₁-C₉)雜芳基；

可取 R⁵ 及 R⁶ 和與彼等附著之原子(類)一起形成環系基、-(C₃-C₁₀)-環烷基或-(C₂-C₉)雜環基，其中將該環系基視需要以 1 至 3 個選自氫、鹵素、羥基、-CF₃、-NO₂、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-C=N-OH、-C=N-O((C₁-C₆)烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代，其中可將該環系基之該-(C₂-C₆)烯基及-(C₂-C₆)炔基部份視需要以 1 至 3 個 R⁷ 基取代，並將該環系基視需要以 1 至 3 個選自-(C=O)、-SO₂、-S-、-O-、-N-、-NH-及-NR⁵之成份間斷，其先決條件係任何上述環系基部份或成份可以不受以另一個雜原子束縛之 sp³ 碳原子束縛；

R⁷ 係選自-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-(C₆-C₁₀)芳基及-(C₁-C₉)雜芳基之取代基，其中將

(8)

R^7 取代基之該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^5_2$ 及 $-O(C_1-C_6)$ 烷基之部份取代，其先決條件係上述 R^7 取代基或部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；

R^8 係選自氫、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基之取代基，其中將 R^8 基之該 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-(C_1-C_9)$ 雜芳基視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9_2$ 、 OR^9 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR^{10}$ 及 $-CONR^{10}R^{11}$ 之部份取代，其先決條件係上述 R^8 取代基或部份之雜原子可以不受以另一個雜原子束縛之 sp^3 碳原子束縛；以及其中可取 $-CONR^{10}R^{11}$ 之 R^{10} 及 R^{11} 和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；

R^9 及 R^{10} 係各自為 $-(C_1-C_6)$ 烷基，並可和與彼等附著之原子類一起形成 $-(C_2-C_9)$ 雜環基；以及

R^{11} 係氫或 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 係獨立選自氫、羥基及 $-(C_1-C_6)$ 烷基(視需要以 1 至 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR^5R^6$ 、 $-OR^5$ 、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_2-C_9)$ 雜環基、 $-CO_2R^5$ 、 $-CONR^5R^6$ 及

(9)

CONR⁵R⁸ 之部份取代)；R² 係氫或-(C₁-C₆)烷基(視需要以 1 或 3 個獨立選自氫、鹵素、羥基、-NO₂、-CN、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-C=N-OH、-C=N-O((C₁-C₆)烷基)、-NR⁵R⁶、-OR⁵、-(C₃-C₇)環烷基、-(C₂-C₉)雜環基、-CO₂R⁵、-CONR⁵R⁶、-CONR⁵R⁸、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、-SO₂NR⁵R⁶、-NHCOR⁵、-NR⁵CONR⁵R⁶及-NR⁵SO₂R⁷之部份取代，其中可將 R² 部份之該-(C₂-C₆)烯基及-(C₂-C₆)炔基視需要以 1 至 3 個 R⁵ 基取代；以及 n 係 1。

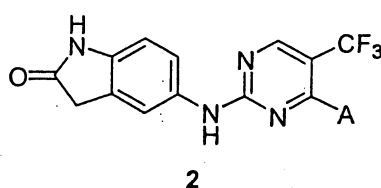
3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R³ 係-(C₆-C₁₀)芳基或-(C₁-C₉)雜芳基，將其視需要以 1 至 3 個獨立選自鹵素、羥基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-P(O)(O-(C₁-C₆)烷基)₂、-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₂-C₉)雜環基、-(C₁-C₉)雜芳基、-NR⁵R⁶、-NH₂SO₂(C₁-C₆)烷基、-NH₂SO₂(C₃-C₆)環烷基、-N((C₁-C₆)烷基)(SO₂-C₁-C₆)烷基)、-N((C₁-C₆)烷基)(SO₂(C₃-C₆)環烷基)、-O(C₁-C₆)烷基、-O-SO₂(C₁-C₆)烷基、-(CO)(C₁-C₆)烷基、-(CO)CF₃、-(CO)(C₃-C₁₀)環烷基、-(CO)(C₆-C₁₀)芳基、-(CO)(C₂-C₉)雜環基、-(CO)(C₁-C₉)雜芳基、-(CO)O(C₁-C₆)烷基、-(CO)O(C₃-C₁₀)環烷基、-(CO)O(C₆-C₁₀)芳基、-(CO)O(C₂-C₉)雜環基、-(CO)O(C₁-C₉)雜芳基、-(CO)(C₁-C₆)烷基-O(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₃-C₆)環烷基、SO₂CF₃、SO₂NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)烷基、-SO₂NH(C₃-C₆)環烷基、-SO₂N((C₁-C₆)烷基)₂、-SO₂N((C₃-C₆)環烷基)₂、-

(11)

N-、-NH-及-NR⁵之成份間斷；並可取 R³(b)基之該 NR⁵R⁶的 R⁵及 R⁶和與彼等附著之原子類一起形成-(C₂-C₉)雜環基

5.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R³係-(C₁-C₆)烷基，將其視需要以 1 至 3 個選自鹵素、羥基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₁₀)環烷基、-NSO₂(C₁-C₆)烷基、-NH SO₂(C₃-C₆)環烷基、-N((C₁-C₆)烷基)(SO₂-C₁-C₆)烷基)、-N((C₁-C₆)烷基)(SO₂(C₃-C₆)環烷基)、-O(C₁-C₆)烷基、-O-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₃-C₆)環烷基、-SO₂NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)烷基、-SO₂NH(C₃-C₆)環烷基、-SO₂N((C₁-C₆)烷基)₂、-SO₂N((C₃-C₆)環烷基)₂及-SO₂NR⁵R⁶之部份取代。

6.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係如式 2 所示：



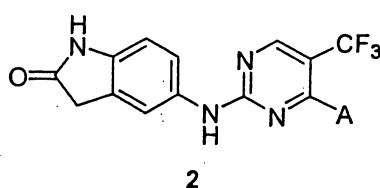
其中 A 係選自：

(11)

N-、-NH-及-NR⁵之成份間斷；並可取 R³(b)基之該 NR⁵R⁶的 R⁵及 R⁶和與彼等附著之原子類一起形成-(C₂-C₉)雜環基

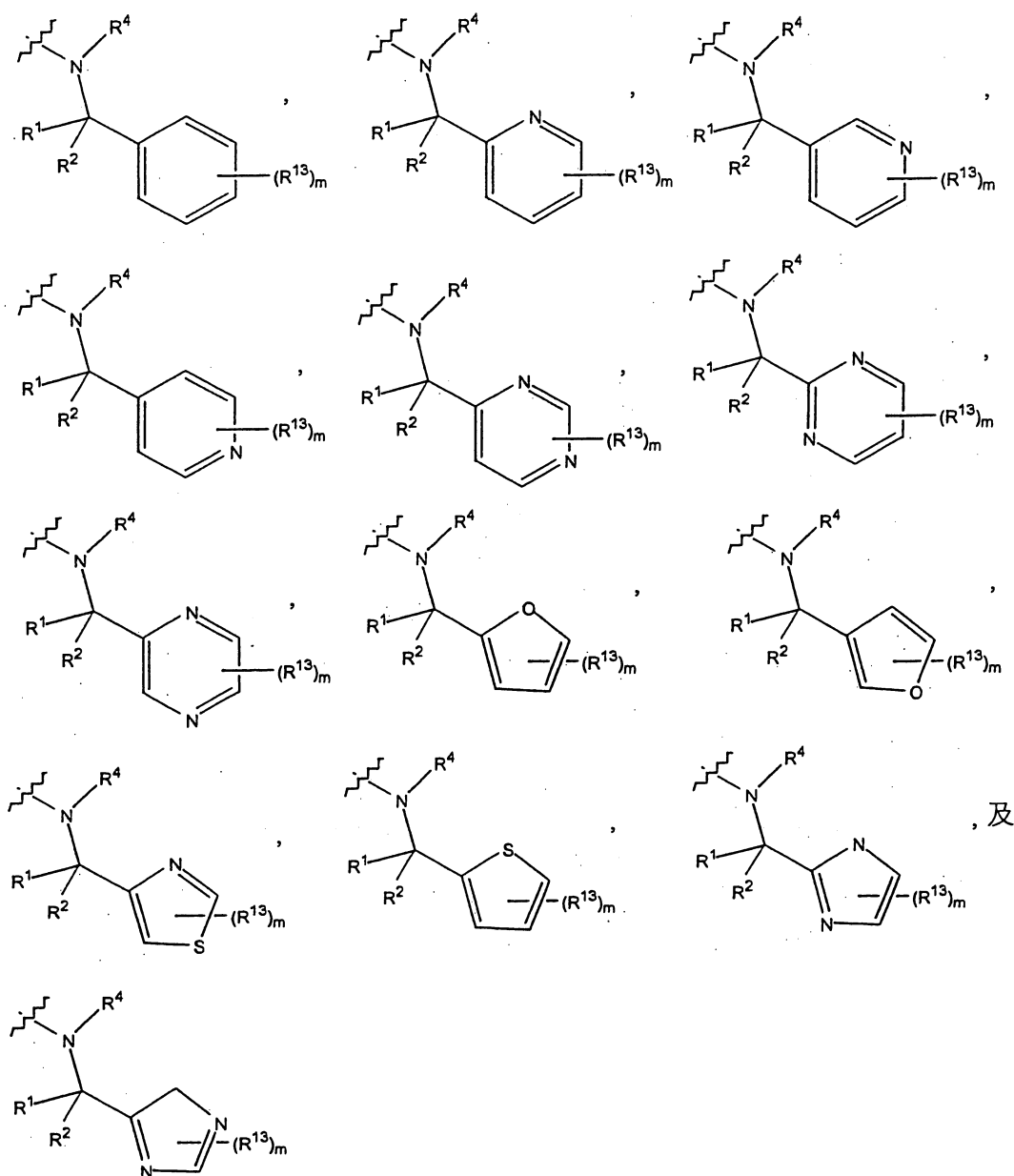
5.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R³係-(C₁-C₆)烷基，將其視需要以 1 至 3 個選自鹵素、羥基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₁₀)環烷基、-NSO₂(C₁-C₆)烷基、-NH₂SO₂(C₃-C₆)環烷基、-N((C₁-C₆)烷基)(SO₂-C₁-C₆)烷基)、-N((C₁-C₆)烷基)(SO₂(C₃-C₆)環烷基)、-O(C₁-C₆)烷基、-O-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₃-C₆)環烷基、-SO₂NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)烷基、-SO₂NH(C₃-C₆)環烷基、-SO₂N((C₁-C₆)烷基)₂、-SO₂N((C₃-C₆)環烷基)₂及-SO₂NR⁵R⁶之部份取代。

6.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係如式 2 所示：



其中 A 係選自：

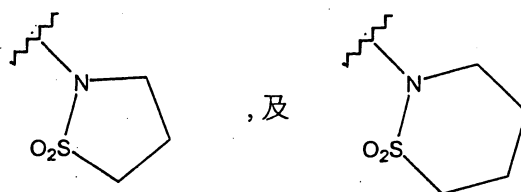
(12)



其中 m 係從 0-3，以及 R^{13} 係選自氫、鹵素、羥基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基、 (C_6-C_{10}) -芳基、 (C_1-C_9) -雜芳基、 (C_2-C_9) -雜環基、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基、 $O-(C_3-C_7)$ -環烷基、 $SO_2-(C_1-C_6)$ -烷基、 $SO_2(C_3-C_7)$ -環烷基、 $NHSO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $N((C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N((C_3-C_7) \text{ 環烷基})(SO_2(C_1-C_6) \text{ 烷基})$ 、 $N(C_1-C_6) \text{ 烷基})(SO_2(C_3-C_7) \text{ 環烷基})$ 、 $N((C_3-C_7) \text{ 環烷基})(SO_2(C_3-C_7) \text{ 環烷基})$ 、 $OSO_2(C_1-C_6)$

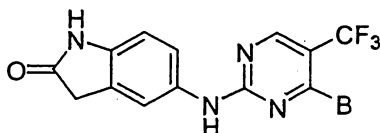
(13)

烷基、 SO_2CF_3 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基})_2$ 、 CF_3 、 $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{CO}(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 COCF_3 、 $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、



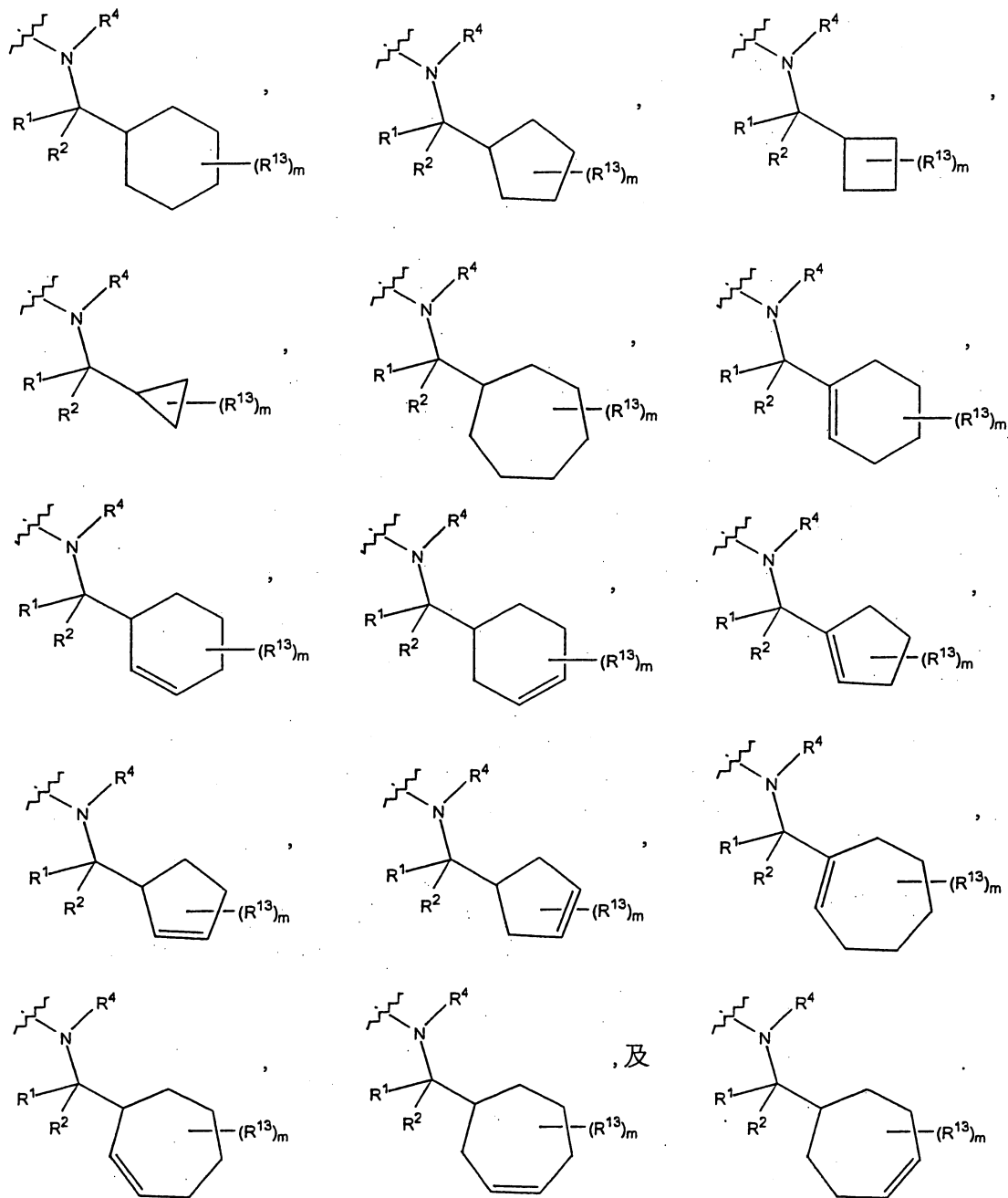
之取代基。

7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係如下式 3 所示：

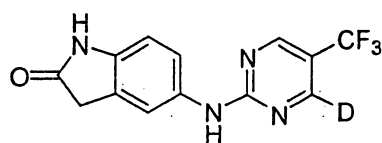


其中 B 係選自：

(14)

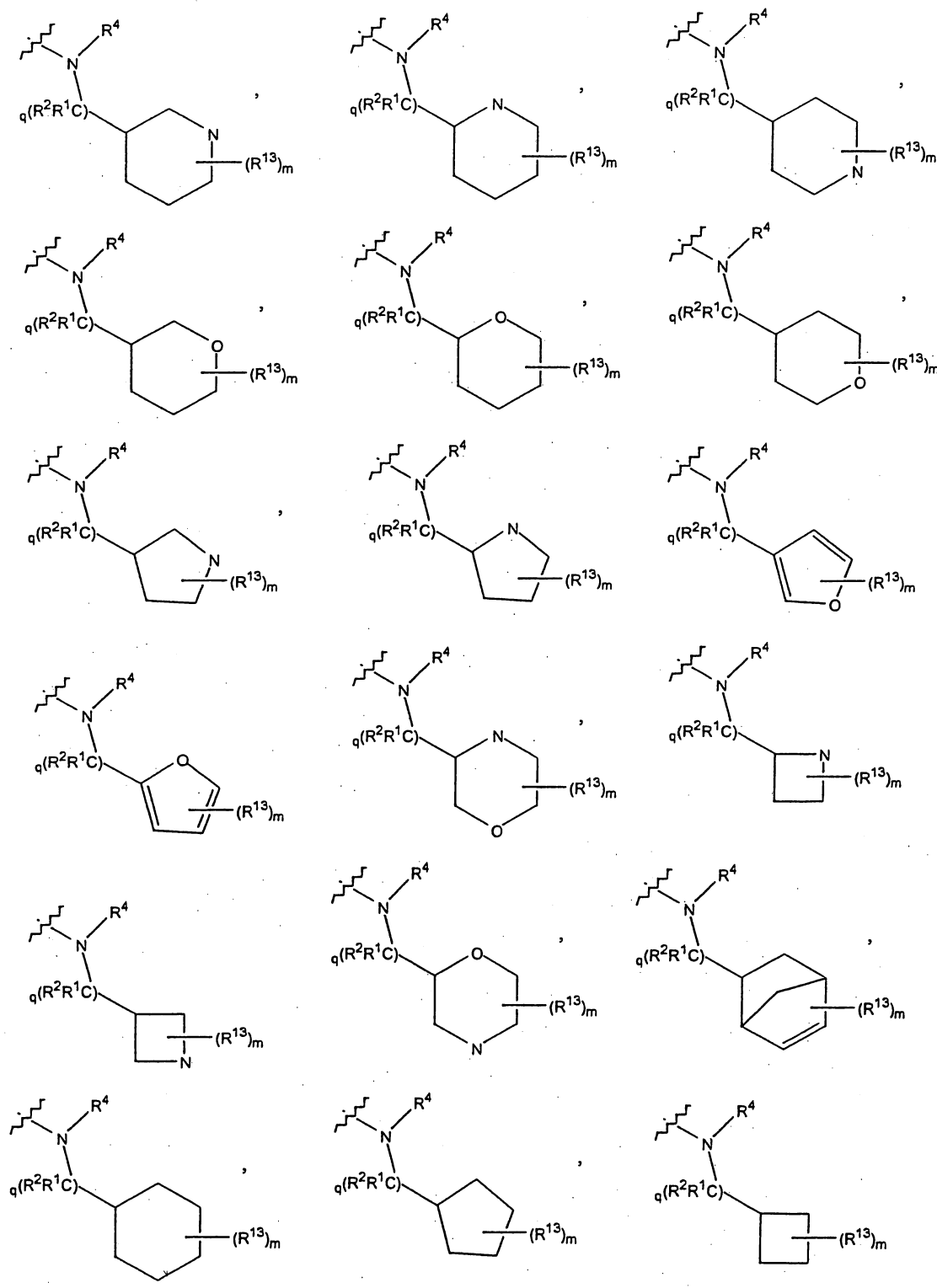


8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係如下式 4 所示：

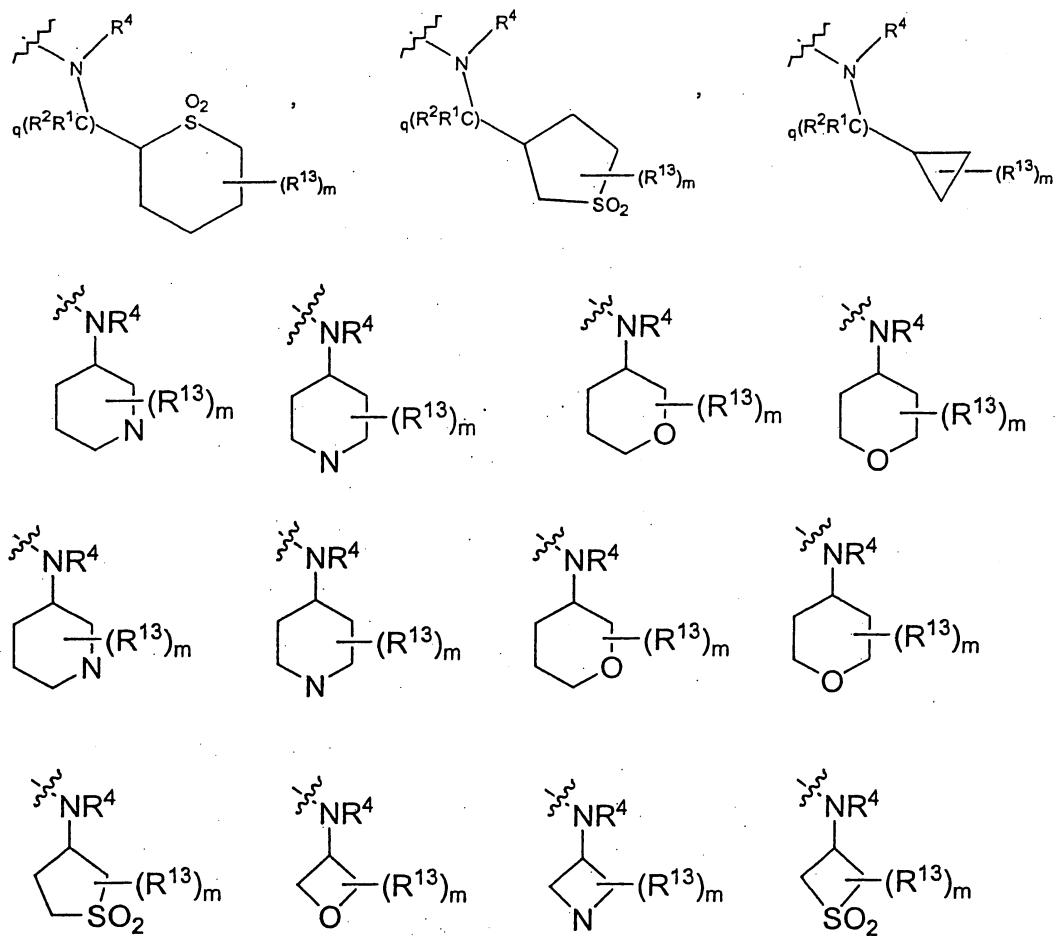


(15)

其中 D 係選自：

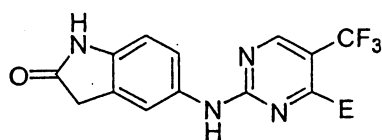


(16)



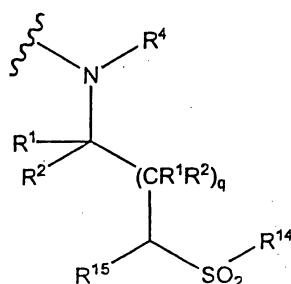
其中 q 係從 1-2 之整數。

9. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其係如下式 5 所示：



其中 E 係選自：

(17)



其中 R^{14} 係選自 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基及 (C_2-C_9) -雜環基，以及 R^{15} 係選自氫、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -環烷基及 (C_2-C_9) -雜環基。

10. 一種化合物，其係選自：

5-[4-(3-甲烷磺醯基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

乙烷磺酸甲基-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-醯胺；

5-{4-[(異色滿-1-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(2-吡啶-2-氧基)-丙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯磺醯胺；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

N-甲基-N-{2-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺

(18)

基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-乙基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[(4-甲烷磺醯基嗎啉-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(3-甲烷磺醯基甲基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-甲基-N-{3-[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-丙基}-甲烷磺醯胺；

5-{4-[2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(4-甲烷磺醯基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-[4-(3-異丙氧基丙基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(5-甲基呋喃-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

5-{4-[(雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

N-(4-氟基-3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吡啶-2-酮；

(19)

5-{4-[(6-甲烷磺醯基吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(5-甲烷磺醯基吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-[4-(2-甲烷磺醯基苯甲基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[(1-嘧啶-2-基六氫吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-(2-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

5-{4-[(1-甲烷磺醯基吡咯烷-2-基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

N-甲基-N-(2-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

N-甲基-N-(2-甲基-6-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-甲烷磺醯胺；

5-[4-(2-羥基茚滿-1-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基]-1,3-二氫吲哚-2-酮；

(20)

5-{4-[(1-羥基環戊基甲基)-胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；

5-{4-[2-羥基-2-(1-甲烷磺醯基六氫吡啶-2-基)-乙基胺基]-5-三氟甲基嘧啶-2-基胺基}-1,3-二氫吲哚-2-酮；及

N-甲基-N-(3-{[2-(2-氧基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基胺基)-5-三氟甲基嘧啶-4-基胺基]-甲基}-吡啶-2-基)-甲烷磺醯胺。

11.一種申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物量於製造藥物以治療異常細胞生長上之用途。

12.一種治療在哺乳類中的異常細胞生長之醫藥組成物，其包含有效治療異常細胞生長之申請專利範圍第 1 項之化合物量及醫藥上可接受之載體。

柒、(一)、本案指定代表圖為：第____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：第1化學式

