

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P6118244

C07D487/04

※申請日期：P6-5-22

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K

A61K31/519

A61P35/00

一、發明名稱：(中文/英文)

吡唑并[1,5-a]嘧啶

PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY 07033-

0530, U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：（共 3 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 提摩西 J 古茲
GUZI, TIMOTHY J.
2. 雷諾 J. 達爾
DOLL, RONALD J.
3. 艾米 A 諾米爾
NOMEIR, AMIN A.

國 籍：（中文/英文）

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年05月22日；60/802,577

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

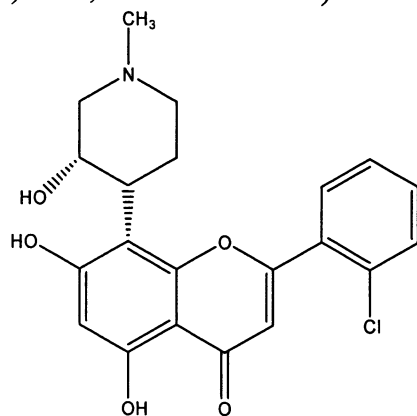
本發明揭示可用作蛋白激酶抑制劑之某些吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物，其可潛在用來治療下列疾病：例如(舉例而言)癌症、炎症、關節炎、病毒性疾病、神經退化性疾病(例如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease))、心血管疾病及真菌性疾病。

【先前技術】

蛋白激酶抑制劑包括對例如(舉例而言)週期素依賴性激酶(CDK)、促細胞分裂劑活化的蛋白激酶(MAPK/ERK)、糖原合成酶激酶3 (GSK3 β)及諸如此類激酶之抑制劑。舉例而言，M. Hale等人在WO 02/22610 A1中及Y. Mettey等人在*J. Med. Chem.*, (2003) 46 222-236中闡述了蛋白激酶抑制劑。該等週期素依賴性激酶係絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶，其係細胞週期及細胞增殖之驅動力。各個CDK(例如CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6及CDK7、CDK8、CDK9及諸如此類)在細胞週期進展中發揮不同的作用且可劃分為G1、S或G2M期酵素。不受控增殖係癌細胞的一個特點，且在許多重要實體瘤中CDK功能之失調發生頻率較高。CDK2及CDK4尤為引人關注，此乃因其活性在大多數人類癌症中經常會失調。細胞週期之G1至S期進程需要CDK2活性，且CDK2係G1檢查點之關鍵組份之一。檢查點係用來維持細胞週期事件之正確順序並使該細胞對損傷或對增殖信號作出響應，而在癌細胞中失去正確的檢

查點控制應歸因於腫瘤發生。CDK2路徑在腫瘤抑制功能(例如 p52、p53、RB及 p27)及致癌基因活化(週期素E)之水平影響腫瘤發生。多數報導已證實：在乳癌、結腸癌、非小細胞肺癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、非霍奇金氏(non-Hodgkin's)淋巴瘤、卵巢癌及其他癌症中，CDK2之輔助活化劑週期素E與抑制劑p27二者分別係過度表現或表現不足。其經改變的表現已證明與增加的CDK2活性水平及較差的總體存活率有關。該發現使得CDK2及其調節路徑成為藥物發現中引人注目的目標，文獻中已報導許多5'-三磷酸腺苷(ATP)競爭性小有機分子以及肽可作為CDK抑制劑用於潛在治療癌症。美國專利第6,413,974號第1欄第23行-第15欄第10行提供各種CDK之較佳描述及其與各類型癌症之關係。

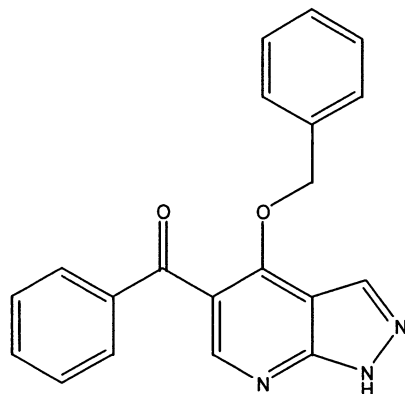
CDK抑制劑已為人們所習知。舉例而言，黃酮吡醇(flavopiridol)(下文所示式)係一種目前正經受人類臨床試驗之非選擇性CDK抑制劑(A. M. Sanderowicz等人，*J. Clin. Oncol.* (1998) 16, 2986-2999)。



黃酮吡醇

CDK之其他習知抑制劑包括(例如)甌羅茂辛(olomoucine)

(J. Vesely 等人, *Eur. J. Biochem.*, (1994) 224, 771-786)及 roscovitine (I. Meijer 等人, *Eur. J. Biochem.*, (1997) 243, 527-536)。美國專利第 6,107,305 號闡述作為 CDK 抑制劑之某些吡唑并 [3,4-b] 吡啶化合物。得自該 305 號專利之例示性化合物具有下式：



K. S. Kim 等人 (*J. Med. Chem.* 45 (2002) 3905-3927) 及 WO 02/10162 揭示作為 CDK 抑制劑之某些胺基噻唑化合物。

吡唑并嘓啶已為人們所習知。舉例而言，WO 92/18504、WO 02/50079、WO 95/35298、WO 02/40485、歐洲專利第 94304104.6 號、歐洲專利第 0628559 號 (相當於美國專利第 5,602,136 號、第 5,602,137 號及第 5,571,813 號)、美國專利第 6,383,790 號、*Chem. Pharm. Bull.*, (1999) 47 928、*J. Med. Chem.*, (1977) 20, 296、*J. Med. Chem.*, (1976) 19 517 及 *Chem. Pharm. Bull.*, (1962) 10 620 揭示各種吡唑并嘓啶。其他令人感興趣之公開案係：WO 03/101993 (2003 年 12 月 11 日公佈)、WO 03/091256 (2003 年 11 月 6 日公佈) 及德國專利第 10223917 號 (2003 年 12 月 11 日公佈)。

【發明內容】

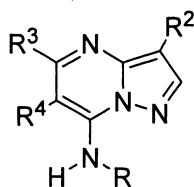
在本發明許多實施例中，其提供可用作蛋白激酶、尤其週期素依賴性激酶之抑制劑之某些吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物及製備該等化合物之方法。

【實施方式】

本文所揭示化合物可係某些吡唑并[1,5-a]嘧啶之前藥，其揭示於2003年9月3日提出申請的正在申請中之美國專利申請案第10/654,546號(2004年3月18日作為WO 2004/022561公佈)及2004年2月11日提出申請之美國專利申請案第10/776,988號(2004年10月21日作為美國專利第2004/0209878號公佈)中。該等專利申請案第10/654,546號及第10/776,988號之揭示內容以其整體引用方式併入本文中。

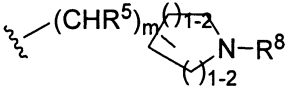
申請案第10/654,546號及第10/776,988號：

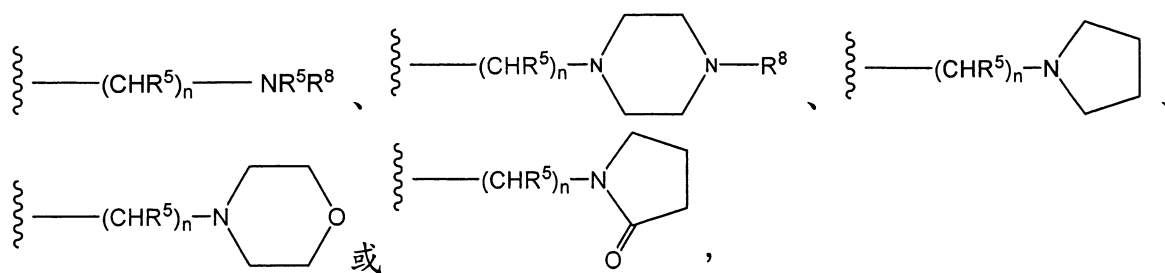
概言之，美國專利第10/776,988號及第10/654,546號揭示一種化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，該化合物具有下式中所示之一般結構：



其中：

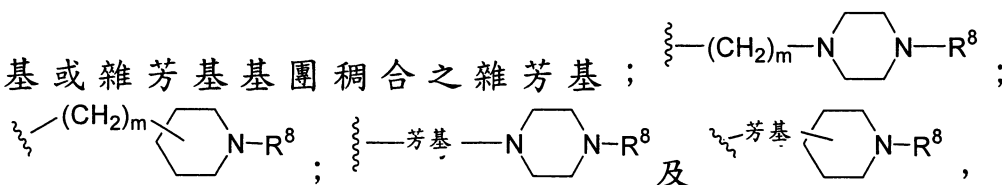
R係H、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、烯基烷基、炔基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基(或該雜芳基之N-氧化物)、 $-(CHR^5)_n-$ 、

芳基、 $-(CHR^5)_n-$ 雜芳基、、



其中該烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、及雜芳基中的每一個可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_p-\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ；

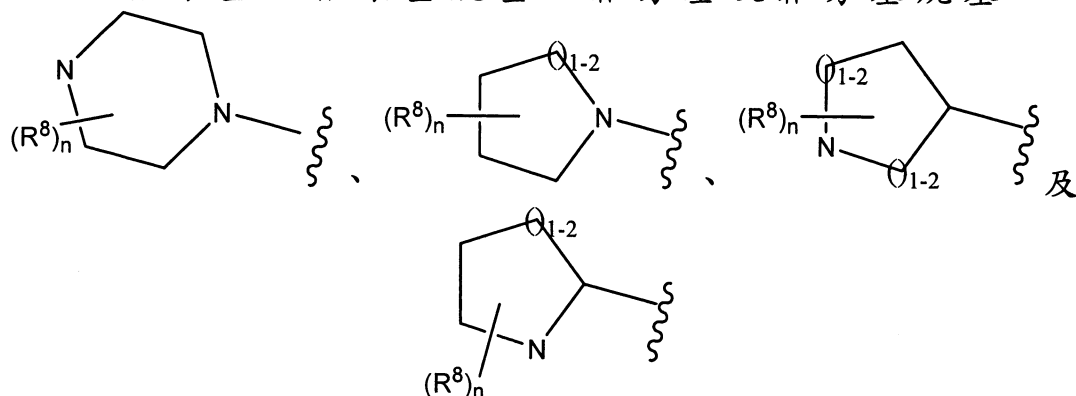
R^2 係選自由下列組成之群： R^9 ；烷基；烯基；炔基； CF_3 ；雜環基；雜環基烷基；鹵素；鹵代烷基；芳基；芳基烷基；雜芳基烷基；炔基烷基；環烷基；雜芳基；經1-6個可相同或不同且獨立地選自下文所示 R^9 列表之 R^9 基團取代之烷基；經1-3個可相同或不同且獨立地選自苯基、吡啶基、硫苯基、呋喃基及噻唑基基團之芳基或雜芳基基團取代之芳基；經芳基或雜芳基基團稠合之芳基；經1-3個可相同或不同且獨立地選自苯基、吡啶基、硫苯基、呋喃基及噻唑基基團之芳基或雜芳基基團取代之雜芳基；經芳基或雜芳基基團稠合之雜芳基；



其中在針對 R^2 的上述定義中一個或多個該芳基及/或一

個或多個該雜芳基皆可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 CF_3 、烷基、芳基及 OCF_3 ；

R^3 係選自由下列組成之群：H、鹵素、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$ 、烷基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基、



其中針對 R^3 之該烷基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基中的每一個及針對 R^3 上文直接顯示其結構之雜環基部分可未經取代或視情況獨立地經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 CN 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{OR}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ ，限制條件係雜環基環上鄰近氮原子之碳不帶有 $-\text{OR}^5$ 部分；

R^4 係H、鹵素或烷基；

R^5 係H、烷基、芳基或環烷基；

R^6 係選自由下列組成之群：H、烷基、烯基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，其中該烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基中的每一個可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-C(R^4R^5)_p-R^9$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-(CR^4R^5)_pOR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ ；

R^{10} 係選自由下列組成之群：H、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，其中該烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基中的每一個皆可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(R^4R^5)_p-R^9$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-(CR^4R^5)_pOR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^4R^5$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^4R^5$ ；

或者視情況(i)該部分 $-NR^5R^{10}$ 中 R^5 與 R^{10} 、或者(ii)該部分 $-NR^5R^6$ 中 R^5 與 R^6 可連接在一起以形成環烷基或雜環基部分，且該環烷基或雜環基部分中的每一個皆未經取代或視情況獨立地經一個或多個 R^9 基團取代；

R^7 係選自由下列組成之群：烷基、環烷基、芳基、芳基烯基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜芳基烯基及雜環基，其中該烷基、環烷基、雜芳基烷基、芳基、雜芳基及芳基烷基中的每一個皆可未經取代或視情況獨立地經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O_2)R^{10}$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)R^{10}$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ ；

R^8 係選自由下列組成之群： R^6 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NHR^5$ 、雜環基及 $-S(O_2)R^7$ ；

R^9 係選自由下列組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-C(O_2)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ ；

m 為0至4；

n 為1至4；及

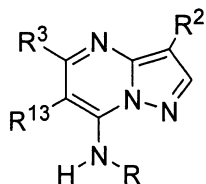
p 為1至4，

限制條件係當 R^2 係苯基時， R^3 不係烷基、炔基或鹵素，且當 R^2 係芳基時， R 不係 $\begin{matrix} \text{~} \\ \text{~} \\ \text{~} \\ \text{~} \\ \text{~} \end{matrix} \text{---}(CHR^5)_n\text{---}NR^5R^8$ ，且進一步限制條件係當 R 係芳基烷基時，則該芳基烷基之芳基上任何雜芳基取代基皆包含至少三個雜原子。

此外，申請案第10/654,546號及第10/776,988號具體揭示若干種吡唑并嘧啶化合物。

本發明：

在一實施例中，本發明揭示式I之吡唑并嘓啶、或醫藥上可接受之鹽、溶劑合物及酯：

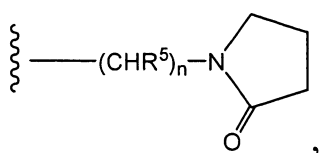
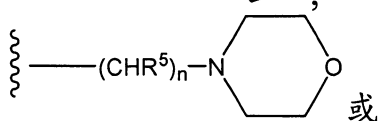
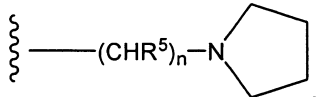
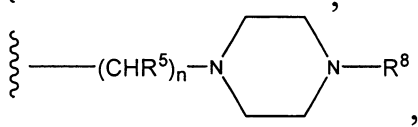
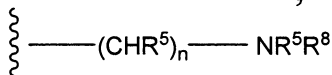
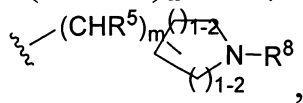


其中：

R係H、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、烯基烷基、炔基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基(或該雜芳基之N-氧化物)、

-(CHR⁵)_n-芳基，

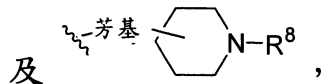
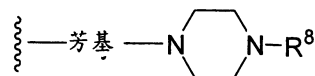
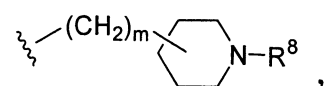
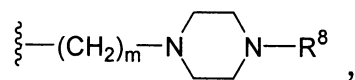
-(CHR⁵)_n-雜芳基，



其中該烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基及雜芳基中的每一個皆可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、CF₃、

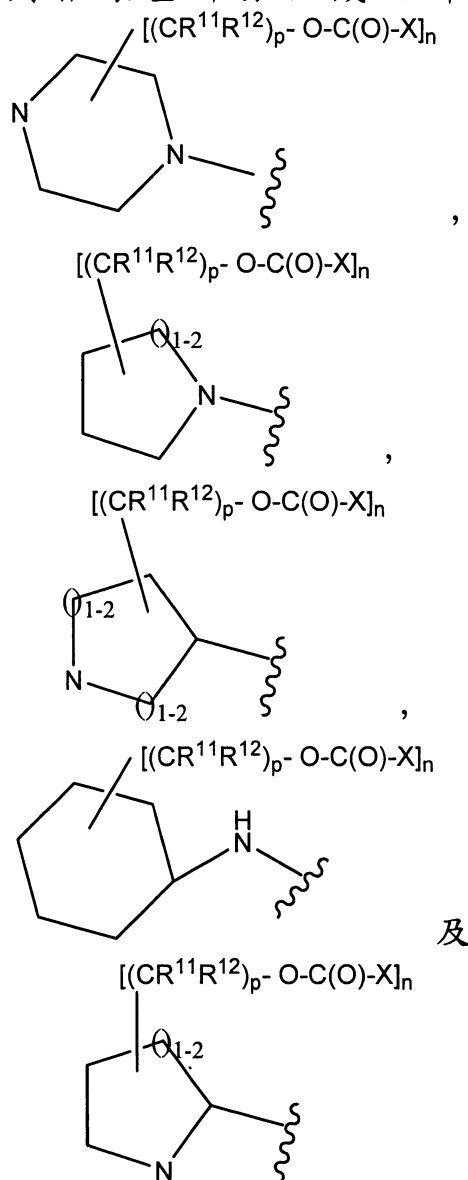
OCF₃、CN、-OR⁵、-NR⁵R¹⁰、-C(R⁴R⁵)_p-R⁹、-N(R⁵)Boc、
 -(CR⁴R⁵)_pOR⁵、-C(O₂)R⁵、-C(O)R⁵、-C(O)NR⁵R¹⁰、-SO₃H
 、-SR¹⁰、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NR⁵R¹⁰、-N(R⁵)S(O₂)R⁷、
 -N(R⁵)C(O)R⁷及-N(R⁵)C(O)NR⁵R¹⁰；

R²係選自由下列組成之群：R⁹；烷基；烯基；炔基；
 CF₃；雜環基；雜環基烷基；鹵素；鹵代烷基；芳基；芳
 基烷基；雜芳基烷基；炔基烷基；環烷基；雜芳基；經1-
 6個可相同或不同且獨立地選自下文所示R⁹列表之R⁹基團
 取代之烷基；經1-3個可相同或不同且獨立地選自苯基、
 吡啶基、硫苯基、呋喃基及噻唑基基團之芳基或雜芳基基
 團取代之芳基；經芳基或雜芳基基團稠合之芳基；經1-3
 個可相同或不同且獨立地選自苯基、吡啶基、硫苯基、呋
 喃基及噻唑基基團之芳基或雜芳基基團取代之雜芳基；經
 芳基或雜芳基基團稠合之雜芳基，



其中在針對R²的上述定義中一個或多個該芳基及/或一
 個或多個該雜芳基皆可未經取代或視情況經一個或多個可
 相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組
 成之群：鹵素、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(O₂)R⁶、-S(O₂)NR⁵R⁶
 、-NR⁵R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、CF₃、烷基、芳基及OCF₃；

R^3 係選自由下列雜環基部分組成之群：



其中：

X 係選自由下列組成之群

- (CHR⁴)₁₋₃-NH₂ ;
- (CH₂)₁₋₃-NHR⁸ ;
- (CH₂)₁₋₃-N(R⁸)₂ ;
- (CH₂)₁₋₃-O-P(O)(OH)₂. 2NMG
- P(O)(OH)₂. 2NMG ;
- (CH₂)₁₋₃-(O-CH₂CH₂)₅₀₀₀-OCH₃ ;

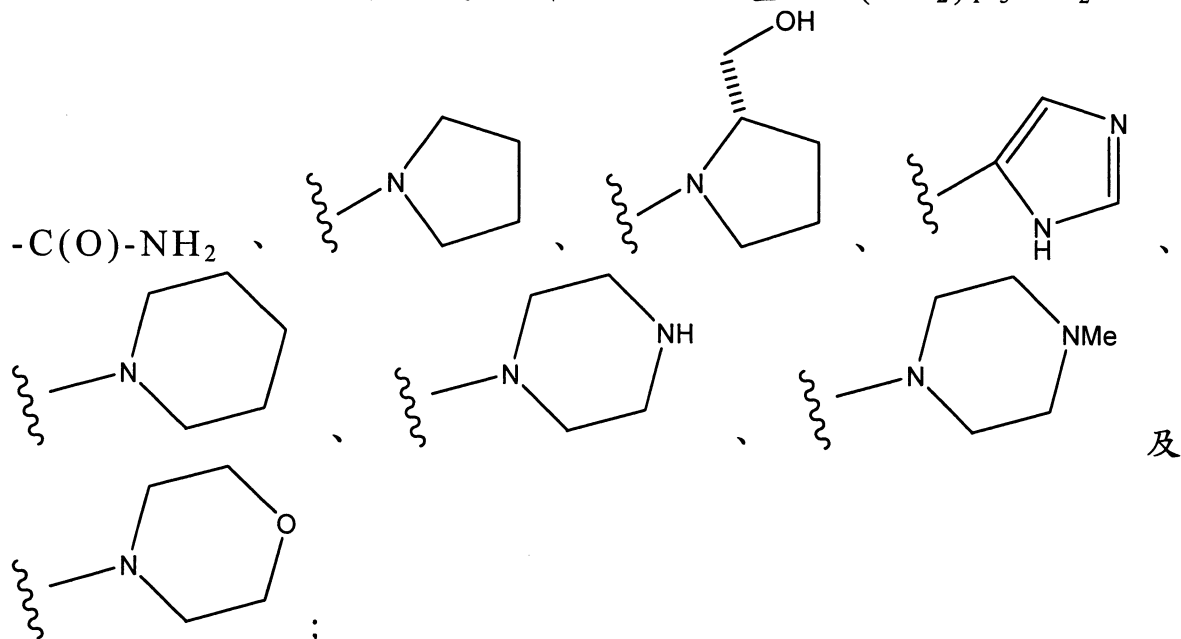
- CH(CH₂OH)(NH₂) ;
- CH(CH₂CH₂NH₂)(NH₂) ;
- (CH₂)₁₋₃-NHR⁸ ;
- O-(CH₂)₁₋₃-N(R⁸)₂ ;
- (CH₂)₁₋₃-(O-CH₂CH₂)₂₀₀₀-OCH₃ ;
- (CHR⁴)-OPO₃H₂.2NMG ;
- (CHR⁴)-OPO₃H₂ ; 及
- O-C(O)-OR¹¹ ;

R¹¹係H或烷基 ;

R¹²係選自由下列組成之群 :

H、鹵素、烷基、芳基烷基-，其中該烷基及芳基中的每一個皆可未經取代或視情況獨立地經一個或多個獨立地選自下列之部分取代：鹵素、羥基、烷氧基、胺基、-O-P(O)(OH)₂或-O-P(O)(OH)₂.2NMG ;

R⁸係選自由下列組成之群：H、烷基、-(CH₂)₁₋₃NH₂、



R^4 係 H、鹵素或烷基；

R^5 係 H、烷基、芳基或環烷基；

R^6 係選自由下列組成之群：H、烷基、烯基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，其中該烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基中的每一個皆可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-C(R^4R^5)_p-R^9$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-(CR^4R^5)_pOR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ ；

R^{10} 係選自由下列組成之群：H、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，其中該烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基中的每一個皆可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(R^4R^5)_p-R^9$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-(CR^4R^5)_pOR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^4R^5$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^4R^5$ ；

或者視情況 (i) 該部分 $-NR^5R^{10}$ 中 R^5 與 R^{10} ，或 (ii) 該部

分 $-NR^5R^6$ 中 R^5 與 R^6 可連接在一起以形成環烷基或雜環基部分，且該環烷基或雜環基部分中的每一個皆未經取代或視情況獨立地經一個或多個 R^9 基團取代；

R^7 係選自由下列組成之群：烷基、環烷基、芳基、芳基烯基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜芳基烯基及雜環基，其中該烷基、環烷基、雜芳基烷基、芳基、雜芳基及芳基烷基中的每一個皆可未經取代或視情況獨立地經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-CH_2OR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O_2)R^{10}$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$ 、 $-N(R^5)C(O)R^{10}$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ ；

R^9 係選自由下列組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-C(O_2)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ ；

R^{13} 係 H、鹵素或烷基；

m 為 0 至 4；

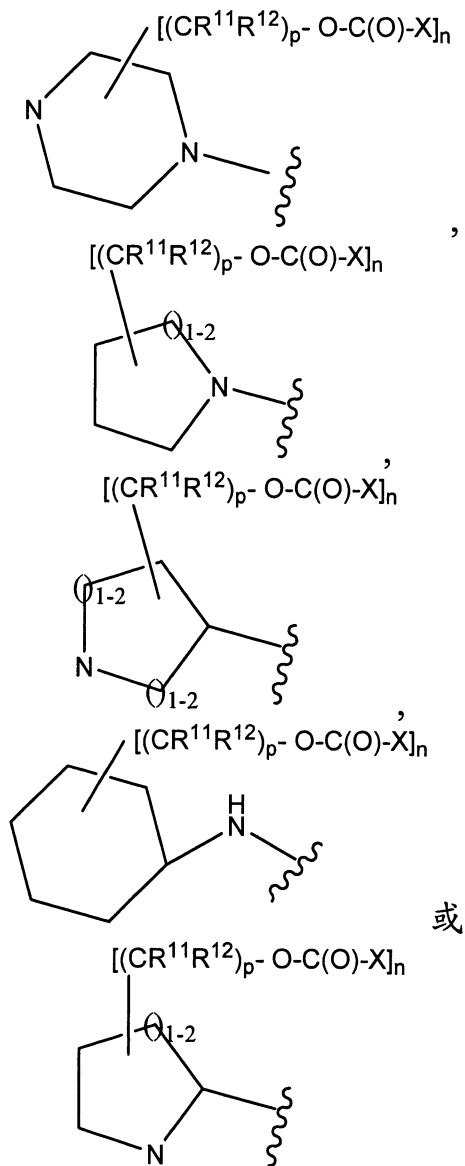
n=1-4，其可相同或不同且經獨立地經選擇；及

p=1-3，其可相同或不同且經獨立地經選擇；

限制條件係當 R^2 係芳基時，R 不係 $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} (CHR^5)_n \text{---} NR^5R^8$ ，且進一步限制條件係當 R 係芳基烷基時，則該芳基烷基之芳基上任何雜芳基取代基皆包含至少三個雜原子。

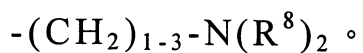
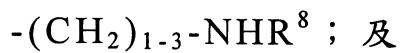
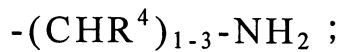
在本文闡述中，NMG 係指 N-甲基還原葡萄糖胺。

在另一實施例中， R^3 係

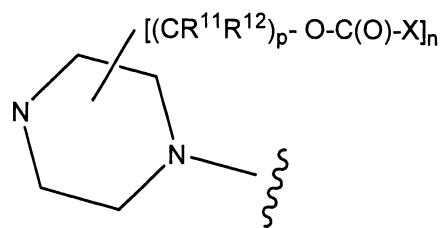


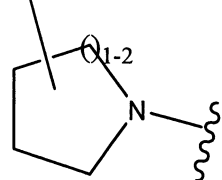
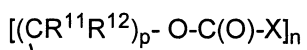
其中：

X係選自由下列組成之群

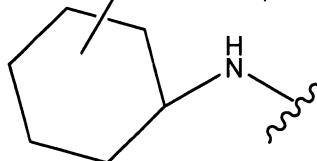
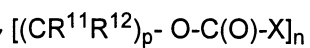
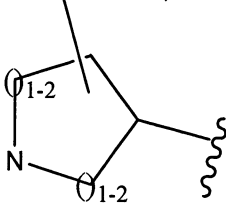
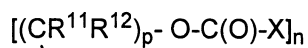


在另一實施例中， R^3 係

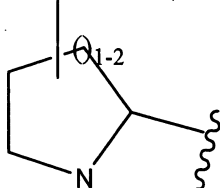
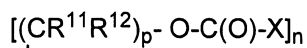




,

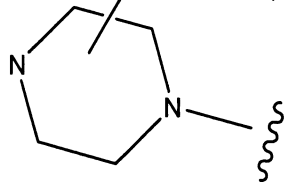
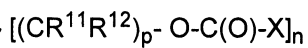


或

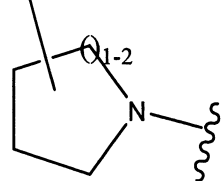
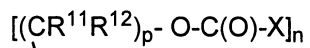


其中 X 係 $-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$ 。

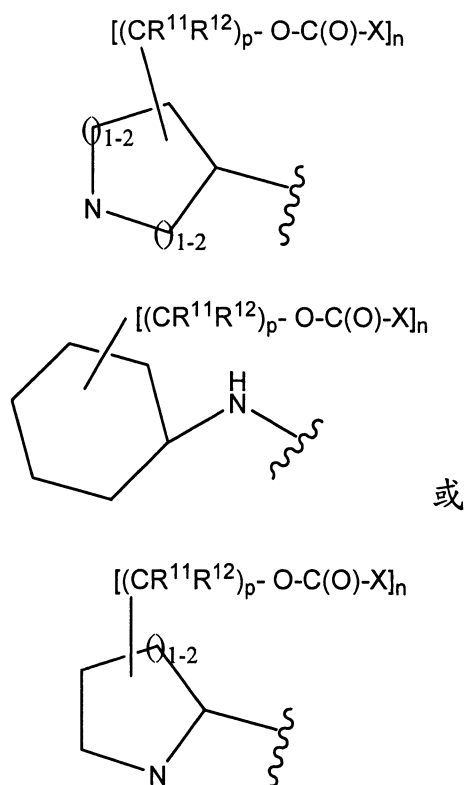
在另一實施例中， R^3 係



,

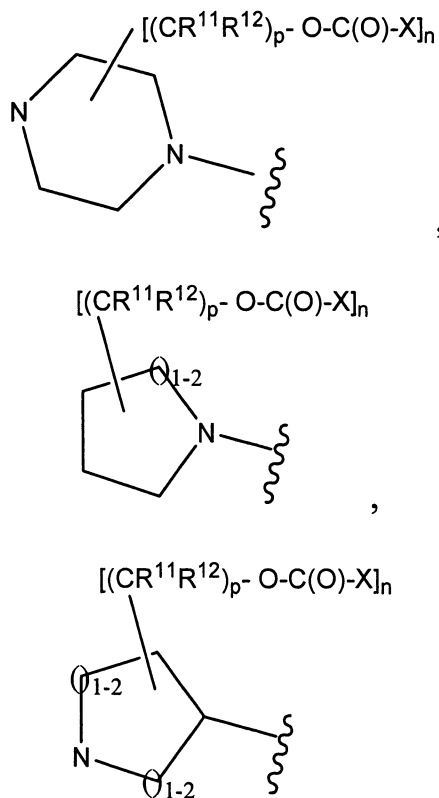


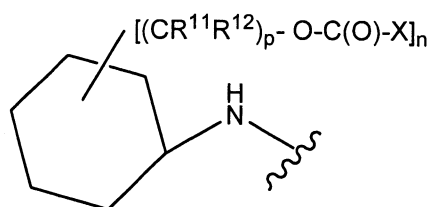
,



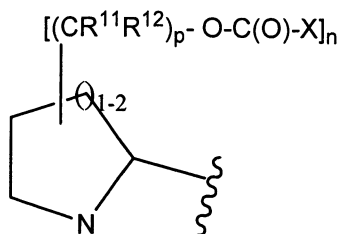
其中 X 係 $-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$ 。

在再一實施例中， R^3 係



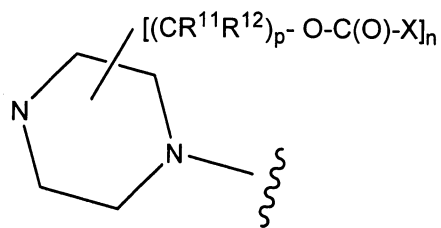


或

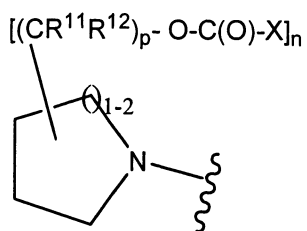


其中 X 係 $-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$ 。

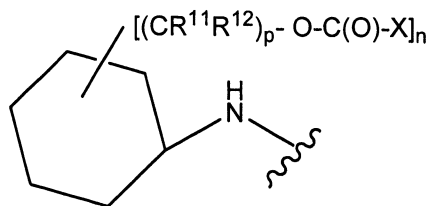
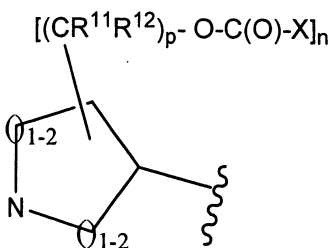
在又一實施例中， R^3 係



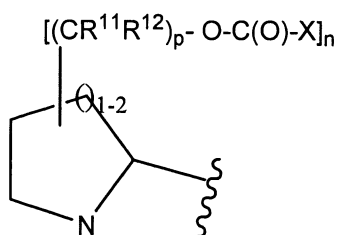
,



,



或



其中X係 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \cdot 2\text{NMG}$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2 \cdot 2\text{NMG}$ 。

在另一實施例中， R^{11} 係H。

在再一實施例中， R^{11} 係烷基。

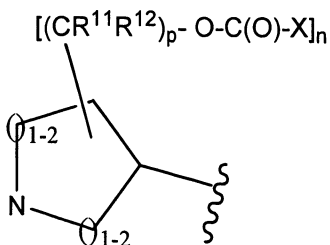
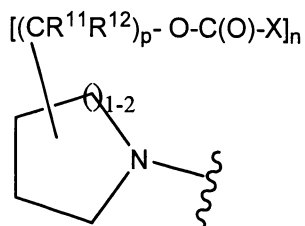
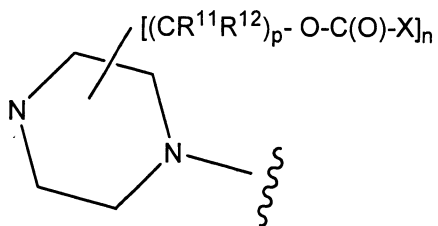
在又一實施例中， R^{12} 係H。

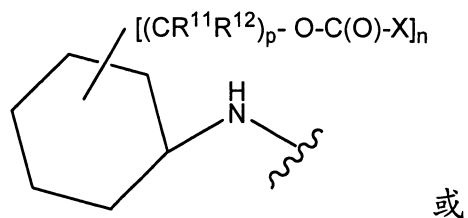
在另一實施例中， R^{12} 係烷基。

在另一實施例中， R^8 係H。

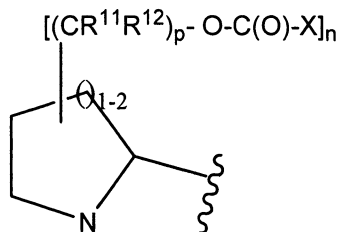
在另一實施例中， R^8 係烷基。

在另一實施例中， R^3 係



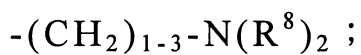
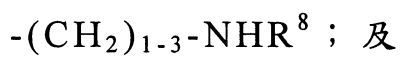
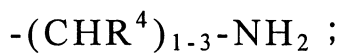
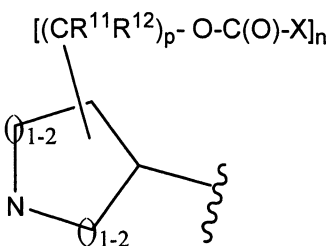
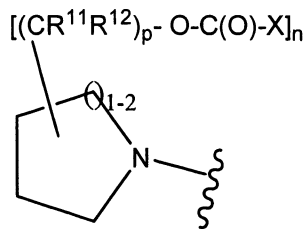
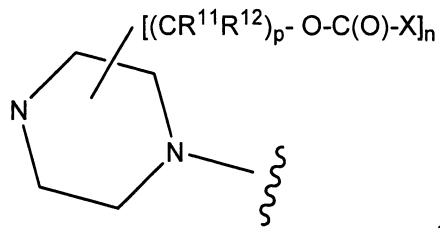


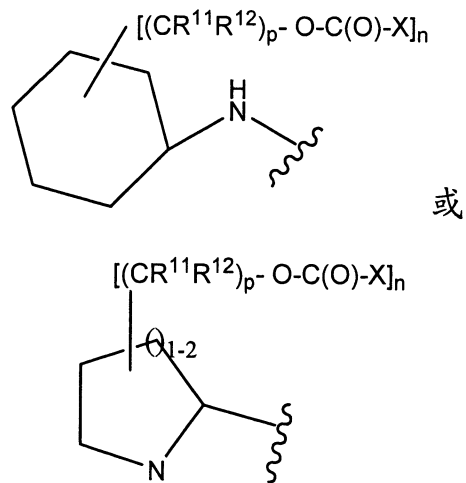
或



其中：

X係選自由下列組成之群

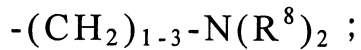
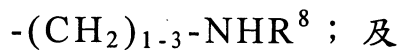
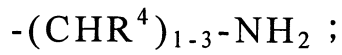
R¹¹係H；及R¹²係H。在另一實施例中，R³係

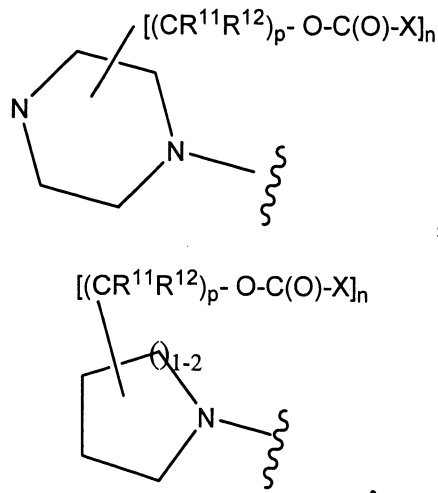


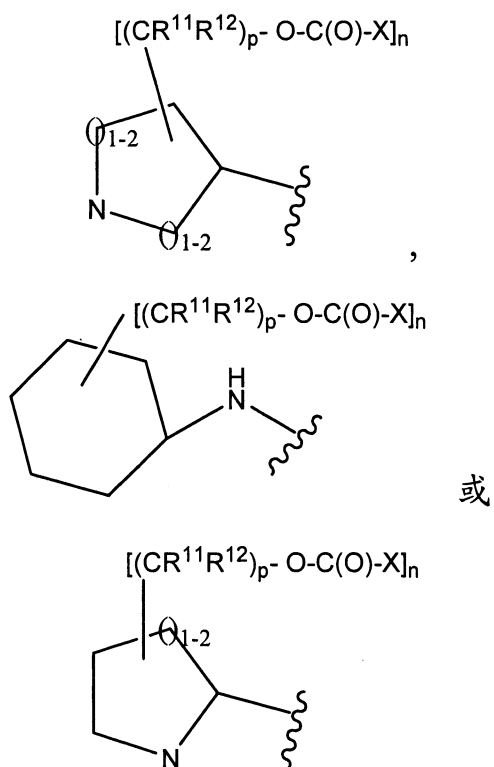
或

其中：

X係選自由下列組成之群


 R^{11} 係烷基；及

 R^{12} 係H。
在另一實施例中， R^2 係鹵素或烷基； R^3 係



其中X係選自由下列組成之群： $-(\text{CHR}^4)_{1-3}-\text{NH}_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NHR}^8$ ；及 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{N}(\text{R}^8)_2$ ；

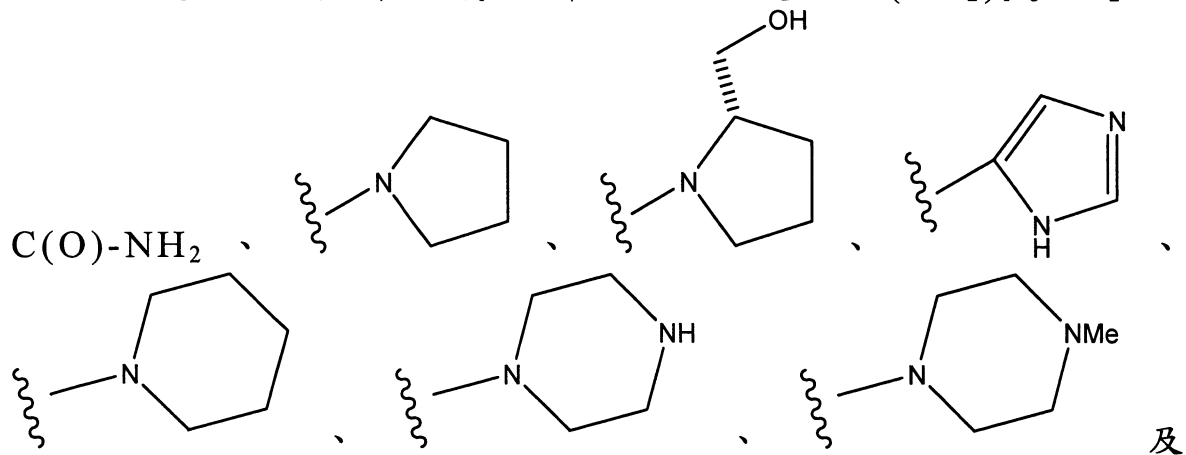
R^{11} 係H；

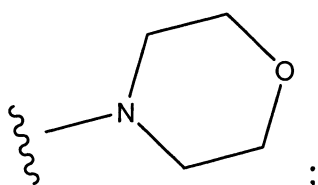
R^{12} 係H；

n為1；

p為1或2；

R^8 係選自由下列組成之群：H、烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$ 、-

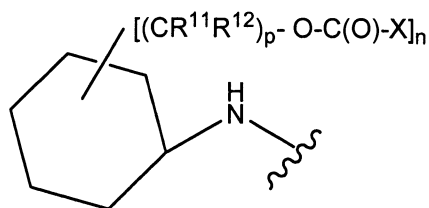
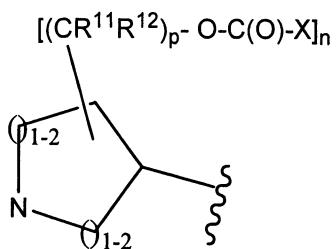
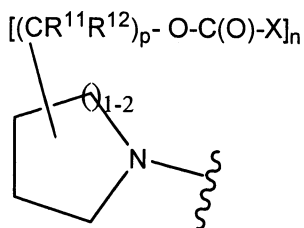
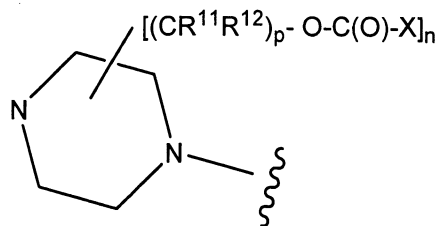




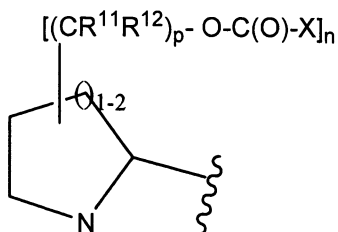
且 R^{13} 係 H。

在另一實施例中， R^2 係鹵素或烷基；

R^3 係



或



其中 X 係 $-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$ ；

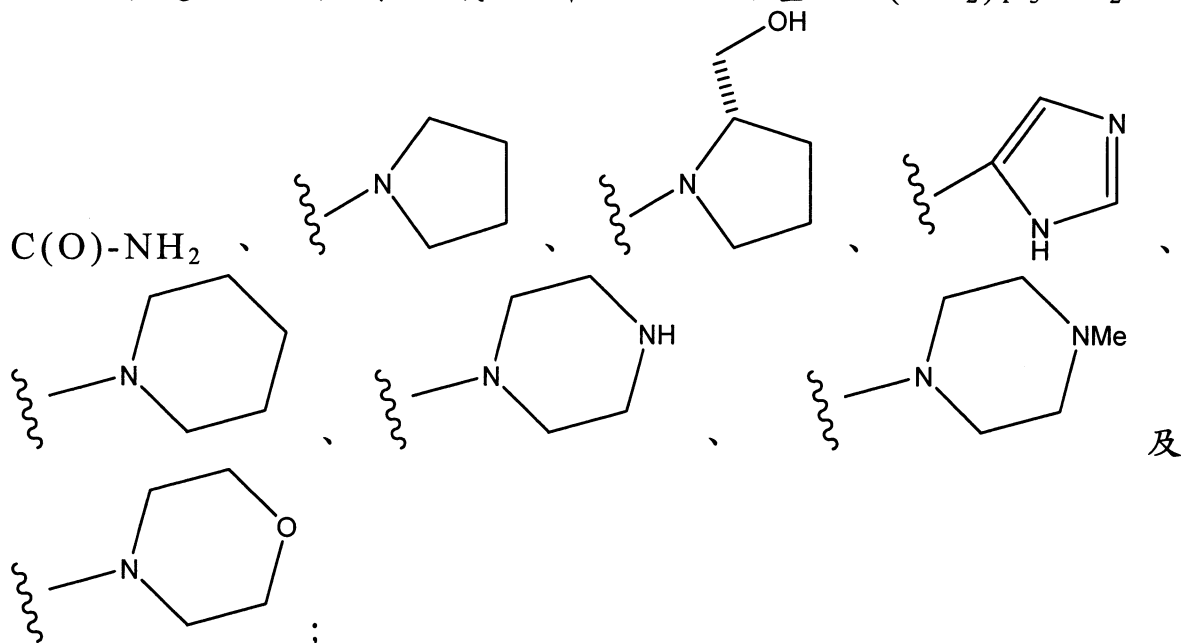
R^{11} 係 H ；

R^{12} 係 H ；

n 為 1 ；

p 為 1 或 2 ；

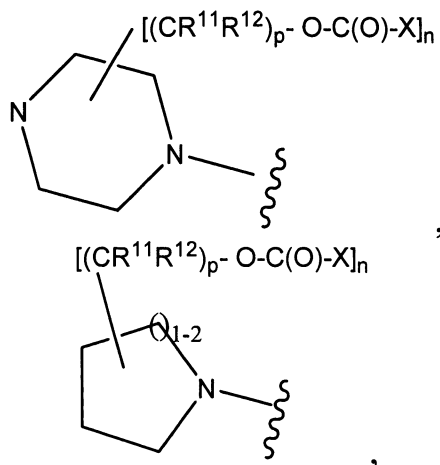
R^8 係選自由下列組成之群：H、烷基、 $-(CH_2)_{1-3}NH_2$ 、-

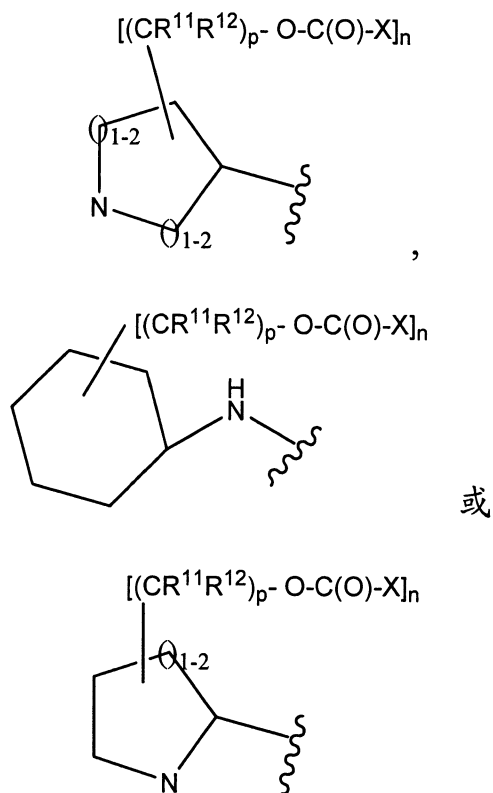


且 R^{13} 係 H 。

在另一實施例中， R^2 係鹵素或烷基；

R^3 係





其中 X 係 $-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$;

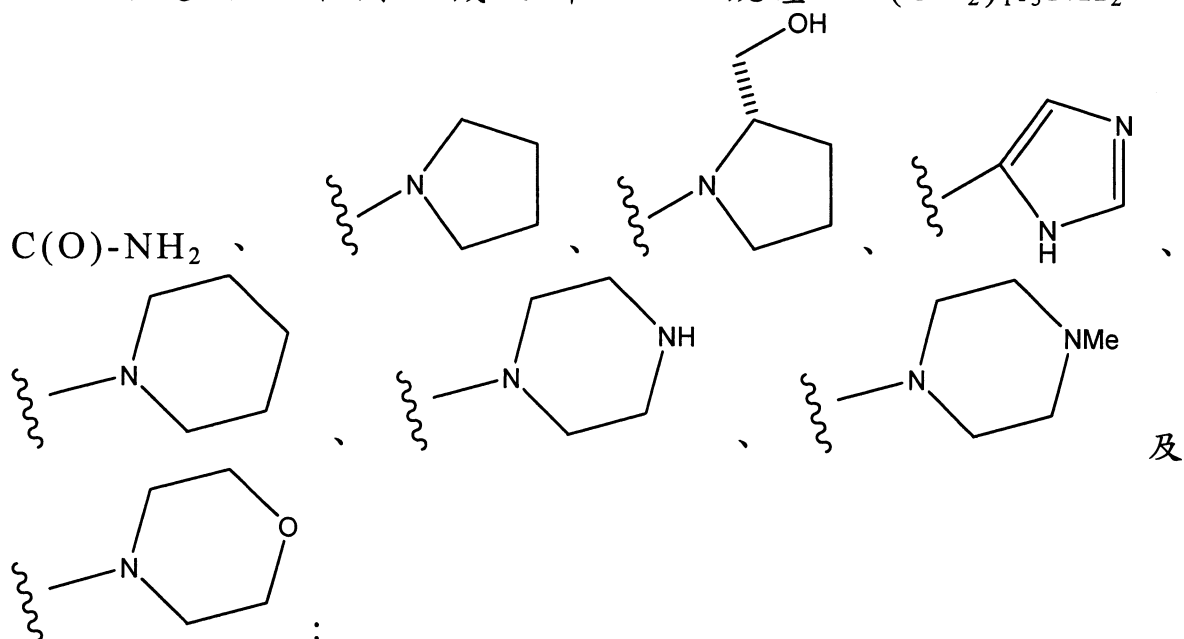
R^{11} 係 H ;

R^{12} 係 H ;

n 為 1 ;

p 為 1 或 2 ;

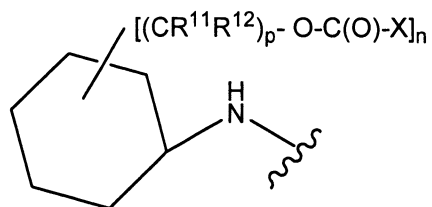
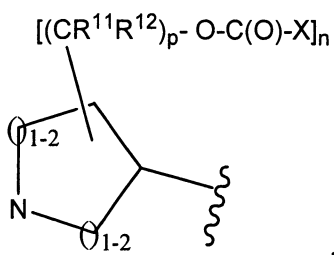
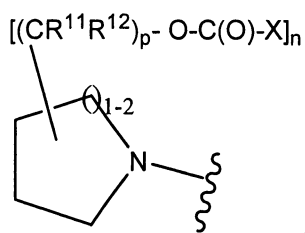
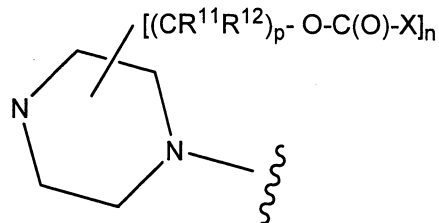
R^8 係選自由下列組成之群：H、烷基、 $-(CH_2)_{1-3}NH_2$ 、-



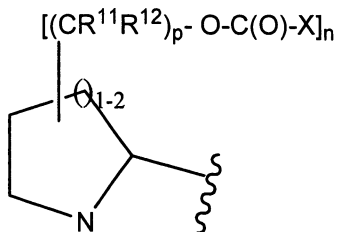
且 R^{13} 係 H。

在另一實施例中， R^2 係鹵素或烷基；

R^3 係



或



其中 X 係 $-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$ ；

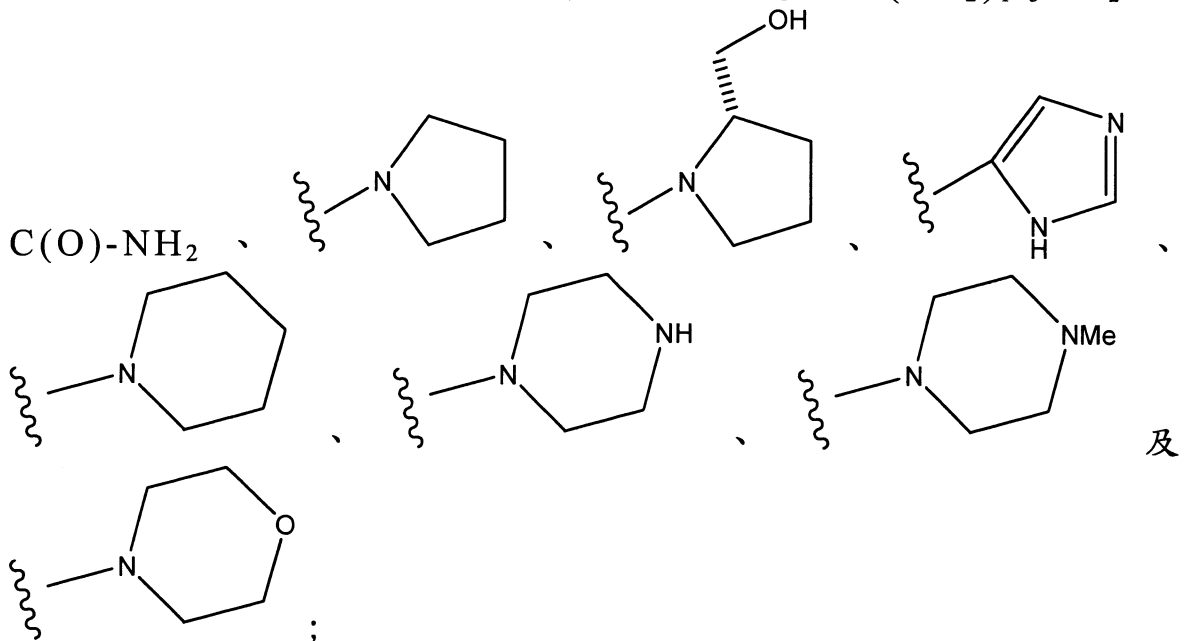
R^{11} 係 H；

R^{12} 係 H；

n 為 1；

p 為 1 或 2 ；

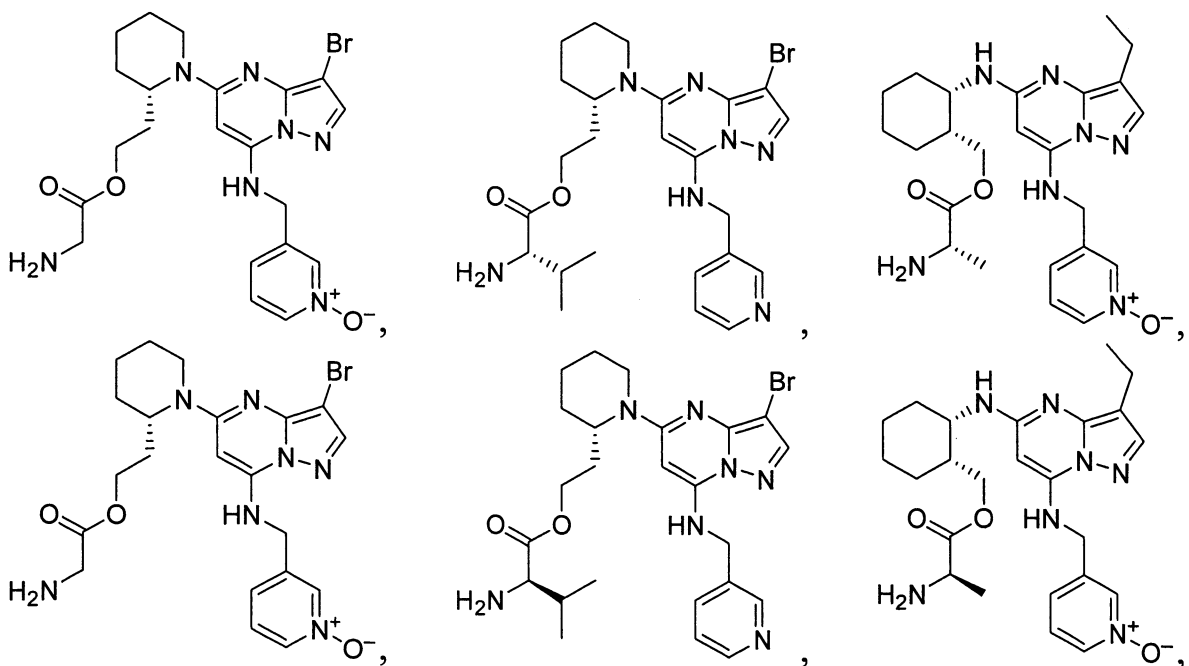
R⁸ 係選自由下列組成之群：H、烷基、-(CH₂)₁₋₃NH₂、-

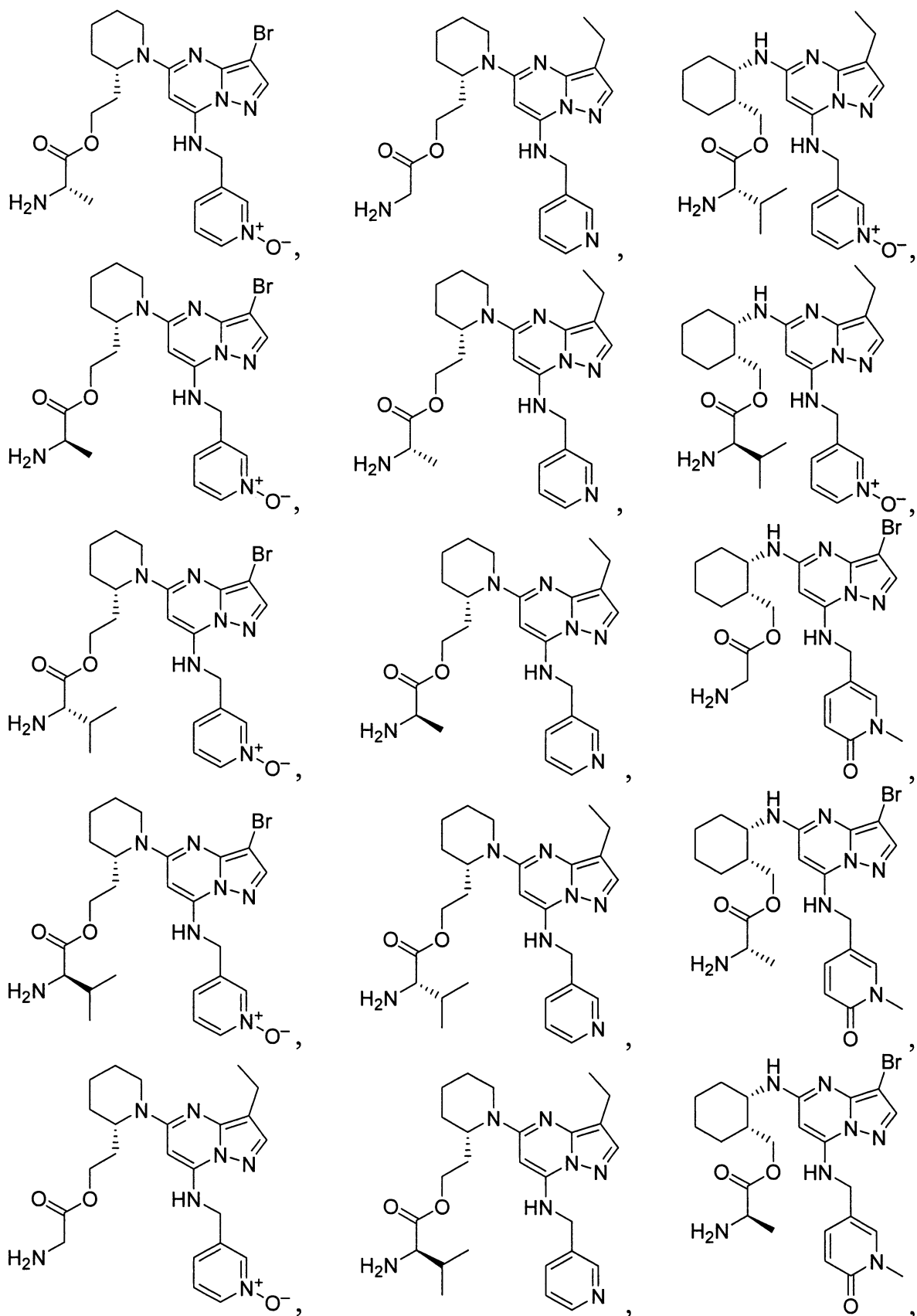


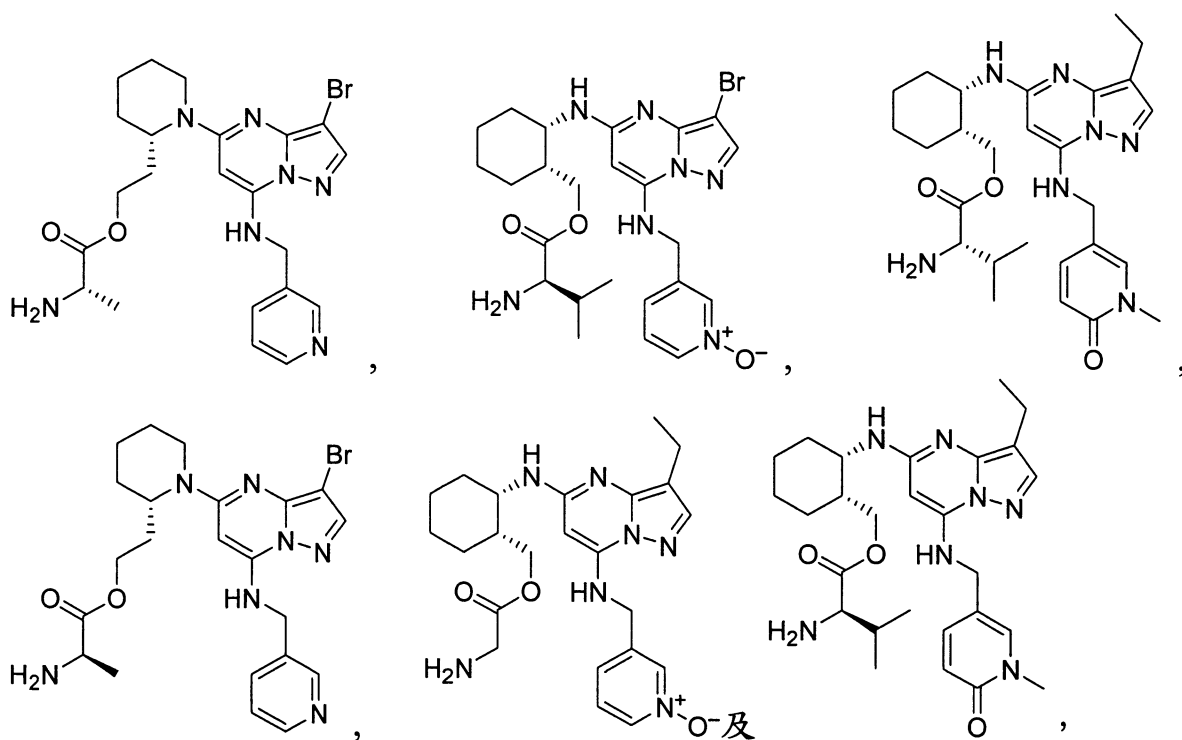
且 R¹³ 係 H。

在再一實施例中，本發明揭示表 1 中所示之吡唑并嘧啶。

表 1







及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物及酯。

如上所述，本發明化合物可係上文提及及併入本文中之專利申請案第10/654,546號及第10/776,988號中所闡述某些吡唑并嘧啶之前藥。

本發明化合物可用作蛋白激酶抑制劑且可用於治療及預防增生型疾病，例如癌症、炎症及關節炎。其亦可用於治療神經退化性疾病，例如阿茲海默氏症、心血管疾病、病毒性疾病及真菌性疾病。

應瞭解，除非另有說明，否則上文及本揭示內容通篇所用下列術語皆具有下列含義：

"患者"包括人類及動物二者。

"哺乳類動物"意指人類及其他哺乳類動物。

"烷基"意指可係直鏈或具支鏈且在鏈中包括約1個至約20個碳原子之脂肪族烴基。較佳之烷基基團鏈中包含約1

個至約12個碳原子。更佳之烷基基團鏈中包含約1個至約6個碳原子。具支鏈意指線性烷基鏈上帶有一個或多個較低碳數烷基基團，例如甲基、乙基或丙基。"較低碳數烷基"意指在可係直鏈或具支鏈之鏈中具有約1個至約6個碳原子之基團。"烷基"可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同取代基取代，每個取代基皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、羧基及-C(O)O-烷基。適宜烷基基團之非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基及第三-丁基。

"烯基"意指包含至少一個碳-碳雙鍵且可係直鏈或具支鏈並在該鏈中包括約2個至約15個碳原子之脂肪族烴基。較佳之烯基基團鏈中具有約2個至約12個碳原子；且更佳在該鏈中具有約2個至約6個碳原子。具支鏈意指線性烯基鏈帶有一個或多個較低碳數烷基基團，例如甲基、乙基或丙基。"較低碳數烯基"意指在可係直鏈或具支鏈之鏈中具有約2個至約6個碳原子。"烯基"可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同取代基取代，每個取代基皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、氰基、烷氧基及-S(烷基)。適宜烯基基團之非限制性實例包括乙烯基、丙烯基、正-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正-戊烯基、辛烯基及癸烯基。

"伸烷基"意指藉由自上文定義之烷基基團去除氫原子得

到之二官能基團。伸烷基之非限制性實例包括亞甲基、伸乙基及伸丙基。

"伸烯基"意指藉由自上文定義之烯基基團去除氫所得之二官能基團。伸烯基之非限制性實例包括 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 及 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 。

"炔基"意指包含至少一個碳-碳三鍵且可係直鏈或具支鏈並在該鏈中包括約2個至約15個碳原子之脂肪族烴基。較佳之炔基基團鏈中具有約2至約12個碳原子；且更佳在該鏈中具有約2個至約4個碳原子。具支鏈意指線性炔基鏈上帶有一個或多個較低碳數烷基基團，例如甲基、乙基或丙基。"較低碳數炔基"意指在可係直鏈或具支鏈之鏈中具有約2個至約6個碳原子。適宜炔基基團之非限制性實例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。"炔基"可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的取代基取代，每個取代基皆獨立地選自由烷基、芳基及環烷基組成之群。

"芳基"意指包括約6個至約14個碳原子、較佳約6個至約10個碳原子之芳香族單環狀或多環狀環系統。該芳基基團視情況可經一個或多個可相同或不同且如本文中所定義之"環系統取代基"取代。適宜芳基基團之非限制性實例包括苯基及萘基。

"雜芳基"意指包括約5個至約14環原子、較佳約5個至約10個環原子之芳香族單環狀或多環狀環系統，其中一個或多個該等環原子係除碳以外的成員，例如單獨的氮、氧或

硫或其組合。較佳之雜芳基包含約5個至約6個環原子。該"雜芳基"視情況可經一個或多個可相同或不同且如本文中所述之"環系統取代基"取代。雜芳基根名前之前綴氮雜、氧雜或硫意指至少氮、氧或硫原子分別作為環原子存在。雜芳基之氮原子視情況可氧化成相應的N-氧化物。"雜芳基"亦可包括稠合至如上所定義芳基之如上所定義雜芳基。適宜雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噁吩基、嘧啶基、嘧啶酮(包括經N取代之嘧啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋嗪基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、喹啉基、吡嗪基、脛吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋嗪基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁吩基、喹啉基、咪唑基、噁吩並吡啶基、喹啉基、噁吩並嘧啶基、吡咯並吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基及諸如此類。術語"雜芳基"亦指部分飽和的雜芳基部分，例如(舉例而言)四氫異喹啉基、四氫喹啉基及諸如此類。

"芳烷基"或"芳基烷基"意指其中該芳基及烷基皆如前所述之芳基-烷基-基團。較佳之芳烷基包括較低碳數烷基基團。適宜芳烷基基團之非限制性實例包括苄基、2-苯乙基及萘基甲基。與母體部分之鍵結係經由烷基達成。

"烷基芳基"意指其中該烷基及芳基皆如上所闡述之烷基-芳基-基團。較佳之烷基芳基包括較低碳數烷基基團。適

宜烷基芳基基團之非限制性實例係甲苯基。與母體部分之鍵結係經由芳基達成。

"環烷基"意指包含約3個至約10個碳原子、較佳約5個至約10個碳原子之非芳香族單環狀或多環狀環系統。較佳之環烷基環包含約5個至約7個環原子。該環烷基視情況可經一個或多個可相同或不同且如上文所定義之"環系統取代基"取代。適宜單環狀環烷基之非限制性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基及諸如此類。適宜多環狀環烷基之非限制性實例包括1-萘烷基、降萜基(norbornyl)、金鋼烷基及諸如此類。

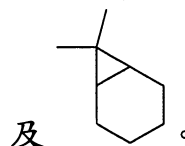
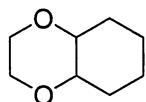
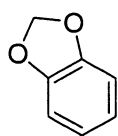
"環烷基烷基"意指經由烷基部分(上文定義)連接至母體核之如上所定義環烷基部分。適宜環烷基烷基之非限制性實例包括環己基甲基、金鋼烷基甲基及諸如此類。

"環烯基"意指包括約3個至約10個碳原子、較佳約5個至約10個碳原子且包含至少一個碳-碳雙鍵之非芳香族單環狀或多環狀環系統。較佳之環烯基環包含約5個至約7個環原子。該環烯基視情況可經一個或多個可相同或不同且如上文所定義之"環系統取代基"取代。適宜單環狀環烯基之非限制性實例包括環戊烯基、環己烯基、環庚-1,3-二烯基及諸如此類。適宜多環狀環烯基之非限制性實例係降萜烯基。

"環烯基烷基"意指經由烷基部分(經上文定義)連接至母體核之如上所定義環烯基部分。適宜環烯基烷基之非限制性實例包括環戊烯基甲基、環己烯基甲基及諸如此類。

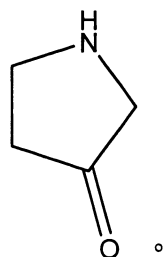
"鹵素"意指氟、氯、溴或碘。較佳者係氟、氯及溴。

"環系統取代基"意指連接於芳香族或非芳香族環系統且(舉例而言)取代該環系統上可利用氫之取代基。環系統取代基可相同或不同，每個皆獨立地選自由下列組成之群：
 烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、烷基雜芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、鹵素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、環烷基、雜環基、-O-C(O)-烷基、-O-C(O)-芳基、-O-C(O)-環烷基、-C(=N-CN)-NH₂、-C(=NH)-NH₂、-C(=NH)-NH(烷基)、Y₁Y₂N-、Y₁Y₂N-烷基-、Y₁Y₂NC(O)-、Y₁Y₂NSO₂-及-SO₂NY₁Y₂，其中Y₁與Y₂可相同或不同且獨立地選自由下列組成之群：氫、烷基、芳基、環烷基及芳烷基。"環系統取代基"亦可指同時取代環系統上兩個鄰近碳原子上兩個可利用氫(每個碳上一個H)之單一部分。該部分之實例係形成諸如(舉例而言)下列部分之亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、-C(CH₃)₂-及諸如此類：



"雜芳基烷基"意指經由烷基部分(經上文定義)連接至母體核之如上所定義雜芳基部分。適宜雜芳基之非限制性實例包括2-吡啶基甲基、喹啉基甲基及諸如此類。

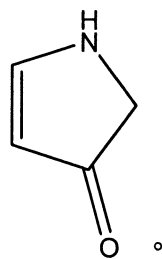
"雜環基"意指包括約3個至約10個環原子、較佳約5個至約10個環原子之非芳香族飽和單環狀或多環狀環系統，其中該環系統中一個或多個該等原子係除碳以外的成員，例如單獨的氮、氧或硫或其組合。在該環系統中不存在鄰近氧及/或硫原子。較佳之雜環基包含約5個至約6個環原子。雜環基根名前之前綴氮雜、氧雜或硫意指至少氮、氧或硫原子分別作為環原子存在。雜環基環中任何-NH可以受保護形式存在，例如(舉例而言)以-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基團及諸如此類形式存在；此等保護亦可認為係本發明部分。雜環基視情況可經一個或多個可相同或不同且如本文所定義之"環系統取代基"取代。雜環基之氮或硫原子視情況可氧化成相應的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適宜單環狀雜環基環之非限制性實例包括六氫吡啶基、吡咯啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、內醯胺、內酯及諸如此類。"雜環基"亦可指同時取代環系統上同一碳原子上兩個可利用氫之單一部分(例如，羰基)。此部分之實例係吡咯啶酮：



"雜環基烷基"意指經由烷基部分(經上文定義)連接至母體核之如上所定義雜環基部分。適宜雜環基烷基之非限制

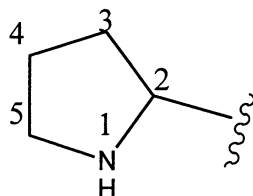
性實例包括六氫吡啶基甲基、六氫吡嗪基甲基及諸如此類。

"雜環烯基"意指包括約3個至約10個環原子、較佳約5個至約10個環原子(其中該環系統中一個或多個該等原子係除碳以外的成員,例如單獨的氮、氧或硫原子或其組合)且包含至少一個碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵之非芳香族單環狀或多環狀環系統。在該環系統中不存在鄰近氧及/或硫原子。較佳之雜環烯基環包含約5個至約6個環原子。該雜環烯基根名前之前綴氮雜、氧雜或硫意指至少氮、氧或硫原子分別作為環原子存在。該雜環烯基視情況可經一個或多個環系統取代基取代,其中"環系統取代基"如上所定義。該雜環烯基之氮或硫原子視情況可氧化成相應的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適宜雜環烯基基團之非限制性實例包括1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2-二氫吡啶基、1,4-二氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4,5,6-四氫嘧啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、二氫咪唑基、二氫噁唑基、二氫噁二唑基、二氫噻唑基、3,4-二氫-2H-吡喃基、二氫呋喃基、氟二氫呋喃基、7-氧雜二環[2.2.1]庚烯基、二氫硫苯基、二氫硫吡喃基及諸如此類。"雜環烯基"亦可指同時取代環系統上同一碳原子上兩個可利用氫之單一部分(例如,羰基)。此部分之實例係吡咯啉酮:



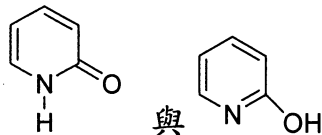
"雜環烯基烷基"意指經由烷基部分(經上文定義)連接至母體核之如上所定義雜環烯基部分。

應注意在本發明包含雜原子之環系統中，在鄰近N、O或S之碳原子上不存在羥基基團，且在鄰近另一雜原子之碳上不存在N或S基團。因此，舉例而言，在該環中：



直接連接於標記為2及5之碳上不存在-OH。

吾人亦應注意在本發明某些實施例中認為互變異構體形式，例如(舉例而言)下列部分：



相當。

"炔基烷基"意指其中該炔基及烷基皆如前所述之炔基-烷基-基團。較佳之炔基烷基包含較低碳數炔基及較低碳數烷基基團。與母體部分之鍵結係通過烷基達成。適宜炔基烷基基團之非限制性實例包括炔丙基甲基。

"雜芳烷基"意指其中該雜芳基及烷基皆如前所述之雜芳基-烷基-基團。較佳之雜芳烷基包含較低碳數烷基基團。適宜芳烷基基團之非限制性實例包括吡啶基甲基及喹啉-3-

基甲基。與母體部分之鍵結係通過烷基達成。

"羥基烷基"意指其中烷基如前所定義之HO-烷基-基團。較佳之羥基烷基包含較低碳數烷基。適宜羥基烷基基團之非限制性實例包括羥基甲基及2-羥基乙基。

"醯基"意指其中各個基團皆如前所述之H-C(O)-、烷基-C(O)-或環烷基-C(O)-基團。與母體部分之鍵結係通過羰基達成。較佳之醯基包含較低碳數烷基。適宜醯基基團之非限制性實例包括甲醯基、乙醯基及丙醯基。

"芳醯基"意指其中該芳基基團如前所述之芳基-C(O)-基團。與母體部分之鍵結係通過羰基達成。適宜基團之非限制性實例包括苯甲醯基及1-萘甲醯基。

"烷氧基"意指其中該烷基基團如前所述之烷基-O-基團。適宜烷氧基基團之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及正丁氧基。與母體部分之鍵結係通過醚氧達成。

"芳氧基"意指其中該芳基基團如前所述之芳基-O-基團。適宜芳氧基基團之非限制性實例包括苯氧基及萘氧基。與母體部分之鍵結係通過醚氧達成。

"芳烷氧基"意指其中該芳烷基基團如前所述之芳烷基-O-基團。適宜芳烷氧基基團之非限制性實例包括苄氧基及1-或2-萘甲氧基。與母體部分之鍵結係通過醚氧達成。

"烷硫基"意指其中該烷基基團如前所述之烷基-S-基團。適宜烷硫基基團之非限制性實例包括甲硫基及乙硫基。與母體部分之鍵結係通過硫達成。

"芳硫基"意指其中該芳基基團如前所述之芳基-S-基團。適宜芳硫基基團之非限制性實例包括硫苯基及萘硫基。與母體部分之鍵結係通過硫達成。

"芳烷硫基"意指其中該芳烷基基團如前所述之芳烷基-S-基團。適宜芳烷硫基基團之非限制性實例係苄硫基。與母體部分之鍵結係通過硫達成。

"烷氧基羰基"意指烷基-O-CO-基團。適宜烷氧基羰基基團之非限制性實例包括甲氧基羰基及乙氧基羰基。與母體部分之鍵結係通過羰基達成。

"芳氧基羰基"意指芳基-O-C(O)-基團。適宜芳氧基羰基基團之非限制性實例包括苯氧基羰基及萘氧基羰基。與母體部分之鍵結係通過羰基達成。

"芳烷氧基羰基"意指芳烷基-O-C(O)-基團。適宜芳烷氧基羰基之非限制性實例包括苄氧基羰基。與母體部分之鍵結係通過羰基達成。

"烷基磺醯基"意指烷基-S(O₂)-基團。較佳之基團係其中該烷基基團係較低碳數烷基之彼等。與母體部分之鍵結係通過磺醯基達成。

"芳基磺醯基"意指芳基-S(O₂)-基團。與母體部分之鍵結係通過磺醯基達成。

術語"經取代"意指指定原子上之一或多個氫原子經選自指定基團之基團取代，限制條件為在現況下不超過該指定原子之正常價且該取代形成穩定化合物。取代基及/或變量之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才允許。"穩定

化合物"或"穩定結構"意指健壯足以經受自反應混合物至有用純度水平之分離並調配成有效治療藥劑之化合物。

術語"視情況經取代"意指使用特定基團、官能團或部分實施之可選取代。

術語化合物之"經純化"、"以純化形式"或"以分離及純化形式"係指自合成製程(例如自反應混合物)、或自然源或其組合分離後該化合物之物理狀態。因此,術語化合物之"經純化"、"以純化形式"或"以分離及純化形式"係指以足以藉由本文所述或為熟習此項技術者熟知之標準分析技術來表徵之純度自純化製程或者本文所述或為熟習此項技術者熟知之製程(例如,層析、再結晶及諸如此類)獲得後該化合物之物理狀態。

吾人亦應注意,本文中文字說明、反應圖、實例及表格中具有不飽和化合價之任何碳原子以及雜原子皆假定其具有足夠數量的氫原子以使該等化合價達到飽和。

當化合物中官能團稱為"受保護"時,此意指該基團係呈經改良形式以避免當該化合物經受反應時在受保護位置發生不期望的副反應。適宜保護基團應為彼等普通熟習此項技術者及參照標準教科書者(例如(舉例而言)T. W. Greene等人, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York)所瞭解。

當任一變量(例如芳基、雜環、 R^2 等)在任一成份中或在式I中出現一次以上時,則其每次出現之定義與每次其他出現時其定義無關。

本文所用術語"組合物"意欲涵蓋以特定量包括特定成份之產品、以及以特定量自特定成份之組合直接或間接產生之任何產品。

術語"前藥"意指在活體內轉化生成另一化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物的化合物(例如,藥物前體)。該轉化可藉由各種機制(例如,藉由代謝或化學製程)實現,例如,舉例而言,經由在血液中水解。關於前藥之論述提供於T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series*, 及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche 編輯之 *American Pharmaceutical Association and Pergamon Press* 中。關於前藥用途之論述提供於T. Higuchi及W. Stella之"Pro-drugs as Novel Delivery System," (A.C.S Symposium Series之第14卷)及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche編輯, *American Pharmaceutical Association and Pergamon Press*, 1987中。

舉例而言,若(例如)申請案第10/654,546號之化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物包含羧酸官能團,則前藥可包括藉由使用諸如(舉例而言)下列基團取代該酸基團之氫原子所形成之酯:(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷醯基氧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷醯基氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯基氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧基羰基氧基甲基、具有4至7

個碳原子之1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧基羰基)胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧基羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基(4-crotonolactonyl)、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(例如 β -二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基及六氫吡啶并-、吡咯啶并-或嗎啉並(C₂-C₃)烷基及諸如此類。

類似地，若(例如)申請案第10/776,988號之化合物含有醇官能團，則前藥可藉由使用諸如(舉例而言)下列基團取代該醇基團之氫原子形成：(C₁-C₆)烷醯基氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷醯基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷醯基氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -胺基(C₁-C₄)烷基、芳基醯基及 α -胺基醯基、或 α -胺基醯基- α -胺基醯基，其中每個 α -胺基醯基基團皆獨立地選自天然存在之L-胺基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(該基團係由半縮醛形式之碳水化合物去除羥基基團而產生)及諸如此類。

若申請案第10/776,988號之化合物併入胺官能團，則前藥可藉由使用諸如(舉例而言)下列基團取代該胺基基團之氫原子形成：R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基，其中R及R'各自獨立為(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)環烷基、苄基，或者R-羰基為天然 α -胺基醯基或天然 α -胺基醯基、-C(OH)C(O)OY¹

(其中 Y^1 係 H、 (C_1-C_6) 烷基或苄基)、 $-C(OY^2)Y^3$ (其中 Y^2 係 (C_1-C_4) 烷基且 Y^3 係 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷基或單-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基胺基烷基)、 $-C(Y^4)Y^5$ (其中 Y^4 係 H 或甲基且 Y^5 係單-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基胺基嗎啉基、六氫吡啶-1-基或吡咯啶-1-基) 及諸如此類。

本發明一種或多種化合物可以非溶劑合物以及溶劑合物形式與醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)存在，且本發明意欲涵蓋溶劑合物及非溶劑合物形式兩種。"溶劑合物"意指本發明化合物與一或多個溶劑分子之物理締合。該物理締合涉及不同程度的離子鍵結及共價鍵結(包括氫鍵結)。在某些狀況下，溶劑合物能夠分離，例如當一或多個溶劑分子併入晶狀固體之晶格中之時。"溶劑合物"包括溶液相及可分離溶劑合物二者。適宜溶劑合物之非限制性實例包括乙醇合物、甲醇合物及諸如此類。"水合物"係其中溶劑分子為 H_2O 之溶劑合物。

本發明一或多種化合物視情況可轉化為溶劑合物。溶劑合物之製備通常為人們所習知。因此，例如 M. Cairra 等人，*J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) 闡述了在乙酸乙酯中以及自水製備抗真菌劑氟康唑 (fluconazole) 之溶劑合物。溶劑合物、半溶劑合物、水合物及諸如此類之類似製備闡述於 E. C. van Tonder 等人，*AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004)；及 A. L. Bingham 等人，*Chem. Commun.*, 603-604 (2001) 中。典型非限制性方法包括在高於環境溫度下將本發明化合物溶於期望量之

期望溶劑(有機溶劑或水或其混合物)中並以足以形成晶體之速率冷卻該溶液，隨後藉由標準方法分離該等晶體。諸如(舉例而言)I. R.光譜學等分析技術證明在作為溶劑合物(或水合物)之晶體中存在溶劑(或水)。

"有效量"或"治療有效量"意欲闡述有效抑制上文提及疾病且從而產生期望治療、改善、抑制或預防效果之本發明化合物或組合物的量。

本發明化合物可形成鹽，其亦屬於本發明範圍。吾人應瞭解，除非另有說明，否則本文所提及本發明化合物包括提及其鹽。本文所用術語"鹽"表示與無機酸及/或有機酸所形成之酸性鹽以及與無機鹼及/或有機鹼所形成之鹼性鹽。此外，當本發明化合物既包含鹼性部分(例如，但不限於吡啶或咪唑)又包含酸性部分(例如，但不限於羧酸)時，則可形成兩性離子("內鹽")並納入本文所用術語"鹽"內。較佳者係醫藥上可接受(即，無毒、生理上可接受)之鹽，但亦可使用其他鹽。本發明化合物之鹽可(例如)藉由使本發明化合物與一定量酸或鹼(例如等量)在諸如其中鹽可沉澱者之媒介中或在水性媒介中反應隨後凍乾來形成。

例示性酸加成鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、富馬酸鹽、氫氰酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽

(toluenesulfonate, 亦稱作 tosylate) 及諸如此類。此外, 通常被視為適用於自鹼性醫藥化合物形成醫藥上有用鹽之酸討論於(例如) P. Stahl 等人, Camille G. (編輯) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH ; S. Berge 等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19 ; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217 ; Anderson 等人, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York ; 及 *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. 在其網站上) 中。該等揭示內容以引用方式併入本文中。

例示性鹼性鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽(例如鈉、鋰及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣及鎂鹽)、與有機鹼(例如, 有機胺, 諸如二環己基胺、第三-丁基胺)之鹽及與胺基酸(例如, 精胺酸、離胺酸及諸如此類)之鹽。可使用諸如下列試劑使鹼性含氮基團四級化: 較低碳數烷基鹵化物(例如, 甲基、乙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(例如, 硫酸二甲酯、硫酸二乙酯及硫酸二丁酯)、長鏈鹵化物(例如, 癸基、月桂基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如, 苜基及苜乙基之溴化物)及其他。

所有此等酸鹽及鹼鹽皆意欲為本發明範圍內之醫藥上可接受之鹽且基於本發明之目的, 所有酸鹽及鹼鹽皆視為與相應化合物之游離形式等效。

本發明化合物之醫藥上可接受之酯包括下列基團：(1)藉由酯化羥基所得之羧酸酯，其中該酯基團羧酸部分之非羰基部分係選自直鏈或支鏈烷基(例如，乙醯基、正-丙基、第三-丁基或正-丁基)、烷氧基烷基(例如，甲氧基甲基)、芳烷基(例如，苄基)、芳氧基烷基(例如，苯氧基甲基)、芳基(例如，視情況經(例如)鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基或胺基取代之苯基)；(2)磺酸酯，例如烷基-或芳烷基磺醯基(例如，甲烷磺醯基)；(3)胺基酸酯(例如，L-纈胺醯基或L-異白胺醯基)；(4)膦酸酯及(5)單-、二-或三磷酸酯。該等磷酸酯可進一步經(例如) C_{1-20} 醇或其反應性衍生物或經2,3-二(C_{6-24})醯基甘油酯化。

本發明化合物及其鹽、溶劑合物及酯可以其互變異構體形式(例如，以醯胺或亞胺基醚形式)存在。本文涵蓋所有此等互變異構體形式作為本發明之一部分。

本發明化合物可包含非對稱或對掌中心，且因而以不同立體異構體形式存在。本發明化合物之所有立體異構體形式及其混合物(包括外消旋混合物)皆意欲形成本發明之一部分。另外，本發明涵蓋所有的幾何及位置異構體。舉例而言，若本發明化合物併入雙鍵或稠合環，則順-及反-形式以及混合物皆涵蓋於本發明範圍內。

根據非對映異構體混合物之物理化學差異藉由為彼等熟習此項技術者所熟知之方法(例如，舉例而言藉由層析及/或分級結晶)將該等非對映異構體混合物分離成其各個非對映異構體。對映異構體可藉由以下步驟分離：藉由與適

宜光學活性化合物(例如，對掌性助劑，例如對掌性醇或 Mosher's 鹼氣)反應而將該對映異構體混合物轉化為非對映異構體混合物、分離該等非對映異構體並將該等各個非對映異構體轉化(例如，水解)成相應的純對映異構體。同樣，本發明某些化合物可係旋轉對映異構體(例如，經取代之聯芳基)且可視為本發明之一部分。對映異構體亦可藉由使用對掌性 HPLC 管柱進行分離。

本發明化合物亦可能以不同互變異構體形式存在，且所有該等形式皆涵蓋於本發明範圍內。同樣，舉例而言，該等化合物之所有酮-烯醇及亞胺-烯胺形式皆納入本發明中。

本發明化合物(包括該等化合物之彼等鹽、溶劑合物、酯及前藥以及該等前藥之鹽、溶劑合物及酯)之所有立體異構體(例如，幾何異構體、光學異構體及諸如此類)，例如彼等因各取代基上不對稱碳原子而存在者，包括對映異構體形式(其在即使不含不對稱碳原子時亦可存在)、旋轉異構體形式、旋轉對映異構體形式及非對映異構體形式，該等皆涵蓋於本發明範圍內，位置異構體(例如，舉例而言，4-吡啶基及3-吡啶基)亦涵蓋於本發明範圍內。(舉例而言，若本發明化合物併入雙鍵或稠合環，則順-及反-形式以及混合物皆涵蓋於本發明範圍內。同樣，舉例而言，該等化合物之所有酮-烯醇及亞胺-烯胺形式皆納入本發明中。)本發明化合物之各個立體異構體可(例如)大體上不含其他同分異構體，或者(例如)可以若干外消旋異構體形式

混合或可與所有其他立體異構體或其他經選擇立體異構體混合。本發明對掌性中心可具有如由 *IUPAC* 1974 *Recommendations* 所定義之 S 或 R 構型。使用術語 "鹽"、"溶劑合物"、"酯" 及諸如此類意欲等效於使用本發明化合物之對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、位置異構體或外消旋異構體之鹽、溶劑合物及酯。

本發明亦涵蓋用同位素標記的本發明化合物，除一或多個原子由具有原子量或質量數不同於自然界中常見原子量或質量數的原子替代外，該等化合物與本文所述之彼等相同。可併入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

本發明某些經同位素標記之化合物(例如，用 ^3H 及 ^{14}C 標記之彼等)係用於化合物及/或底物組織分佈分析。由於易於製備及檢測，故含氫(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)之同位素尤佳。此外，用諸如氫(即 ^2H)等較重同位素取代可獲得由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢(例如，活體內半衰期增加或所需劑量降低)且因此在某些情況下可能較佳。式 (I) 經同位素標記之化合物通常可根據類似於各個方案中及/或下文實例中所揭示之彼等之程序藉由用適當經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

本發明化合物及本發明化合物之鹽、溶劑合物及酯之多晶形式意欲納入本發明中。

術語 "醫藥組合物" 亦意欲涵蓋散裝組合物及單獨劑量單

元二者，其包括一種以上(例如兩種)醫藥活性藥劑(例如，舉例而言，本發明化合物及選自本文所述另外藥劑列表之另外藥劑)以及任何醫藥上非活性賦形劑。該散裝組合物及每個單獨劑量單元可包含固定量的前述"一種以上醫藥上活性藥劑"。該散裝組合物係尚未製成單獨劑量單元之材料。例示性劑量單元係口服劑量單元，例如錠劑、丸劑及諸如此類。類似地，藉由投予本發明醫藥組合物治療患者之本文所述方法亦意欲涵蓋投予前述散裝組合物及單獨劑量單元。

本發明化合物可具有藥理特性；具體而言，本發明化合物可係蛋白激酶之抑制劑，例如，舉例而言，週期素依賴性激酶、促細胞分裂劑活化的蛋白激酶(MAPK/ERK)、糖原合成酶激酶3(GSK3 β)及諸如此類之抑制劑。該等週期素依賴性激酶(CDK)包括(例如)CDC2 (CDK1)、CDK2、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8及CDK9。本發明新穎化合物預期用於治療增生型疾病，例如癌症、自身免疫性疾病、病毒性疾病、真菌性疾病、神經/神經退化性疾病、關節炎、炎症、抗增殖(例如，眼睛視網膜病)、神經元疾病、脫髮及心血管疾病。多數該等疾病及病症列於早先所述美國專利第6,413,974號中，其揭示內容併入本文中。

更具體而言，本發明化合物可用於治療各種癌症，包括(但不限於)下列：癌瘤，包括膀胱、乳房、結腸、腎臟、肝、肺(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌)、頭頸、食管、

膽囊、卵巢、胰腺、胃、宮頸、甲狀腺、前列腺及皮膚(包括鱗狀細胞癌)之癌瘤；

淋巴譜系之造血性腫瘤，包括白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏(Hodgkins)淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、發狀細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、骨髓瘤及伯氏(Burkett's)淋巴瘤；

骨髓譜系之造血性腫瘤，包括急性及慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良綜合症及前骨髓細胞白血病；

間葉細胞來源之腫瘤，包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤；

中樞及周邊神經系統之腫瘤，包括星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；及

其他腫瘤，包括黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、著色性幹皮病、keratoctanthoma、甲狀腺濾泡癌及卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)。

由於CDK在細胞增殖之調節中起著關鍵作用，因此概言之，抑制劑可用作可逆細胞生長抑制劑以用於治療特徵為異常細胞增殖之任何疾病過程，該等疾病係(例如)良性前列腺增生症、家族性大腸息肉症、神經纖維瘤病、動脈粥樣硬化、肺纖維化、關節炎、乾癬、腎小球腎炎、血管成形術或血管手術後再狹窄症、肥厚性疤痕形成、發炎性腸道疾病、移植排斥、內毒素性休克及真菌感染。

本發明化合物亦可用於治療阿茲海默氏症，如藉由CDK5參與 τ 蛋白之磷酸化之最新發現所表明(*J. Biochem*,

(1995) 117, 741-749)。

本發明化合物可誘導或抑制細胞調亡。在各種人類疾病中細胞調亡響應皆異常。作為細胞調亡之調節劑之本發明化合物可用來治療癌症(包括(但不限於)上文提及之彼等類型)、病毒感染(包括(但不限於)皰疹病毒、痘病毒、EB病毒、辛德比斯(Sindbis)病毒及腺病毒)、HIV感染患者體內AIDS發展之預防、自身免疫性疾病(包括(但不限於)系統性紅斑狼瘡、自身免疫性介導的腎小球腎炎、類風濕性關節炎、乾癬、發炎性腸道疾病及自身免疫性糖尿病)、神經退化性疾病(包括(但不限於)阿茲海默氏症、與AIDS有關之癡呆症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症、色素性視網膜炎、脊髓性肌肉萎縮症及小腦退化)、骨髓發育不良綜合徵、再生障礙性貧血、與心肌梗塞有關之局部缺血性損傷、腦中風及再灌注損傷、心律失常、動脈粥樣硬化、毒素誘導之或與酒精相關之肝臟疾病、血液疾病(包括(但不限於)慢性貧血及再生障礙性貧血)、肌肉骨骼系統之退化性疾病(包括(但不限於)骨質疏鬆症及關節炎)、阿斯匹林過敏性鼻竇炎、囊性纖維化、多發性硬化、腎臟疾病及癌症疼痛。

作為CDK抑制劑之本發明化合物可調節細胞RNA及DNA合成之水平。因此，該等藥劑可用於治療病毒性感染(包括(但不限於)HIV、人乳頭瘤病毒、皰疹病毒、痘病毒、EB病毒、辛德比斯病毒及腺病毒)。

本發明化合物亦可用於化學預防癌症。化學預防定義為

藉由阻斷初始誘變事件或藉由阻斷已遭受損傷之癌前細胞發展或抑制腫瘤復發而抑制浸潤性癌症之形成。

本發明化合物亦可用於抑制腫瘤血管生成及轉移。

本發明化合物亦可用作其他蛋白激酶(例如蛋白激酶C、her2、raf 1、MEK1、MAP激酶、EGF受體、PDGF受體、IGF受體、PI3激酶、weel激酶、Src、Abl)之抑制劑且因此可有效治療與其他蛋白激酶有關之疾病。

本發明之另一態樣係關於一種藉由將治療有效量的至少一本發明化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物投予哺乳動物而治療具有與CDK有關之疾病或病況之哺乳動物(例如人類)的方法。

較佳劑量係約0.001至500毫克/公斤體重/天之本發明化合物。尤佳劑量係約0.01至25毫克/公斤體重/天之本發明化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明化合物亦可與一種或多種抗癌治療(例如放射治療)及/或一種或多種選自由下列組成之群之抗癌劑組合(以固定劑量一起、同時投予，或以一種形式(例如調配物)或一種以上之形式依次投予)使用：細胞生長抑制劑、細胞毒性劑(例如，舉例而言，但不限於DNA交互作用藥劑(例如順鉑或多柔比星(doxorubicin)))；紫杉烷(例如克癌易(taxotere)、紫杉酚(taxol))；拓撲異構酶II抑制劑(例如表鬼柏毒素(etoposide))；拓撲異構酶I抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)(或CPT-11)、camptostar或拓撲替康(topotecan))；微管蛋白交互作用藥劑(例如紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽

(docetaxel)或埃坡黴素(epothilone))；激素藥劑(例如他莫昔芬(tamoxifen))；胸苷酸合成酶抑制劑(例如5-氟脲嘧啶)；抗代謝物(例如methotrexate)；烷基化試劑(例如替莫唑胺(temozolomide)(得自Schering-Plough公司，Kenilworth, New Jersey之TEMODAR™)、環磷醯胺)；法呢基(Farnesyl)蛋白轉移酶抑制劑(例如，SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-二溴-8-氯-6,11-二氫-5H-苯并[5,6]環庚[1,2-b]吡啶-11-基]-1-六氫吡啶基]-2-氧代乙基]-1-六氫吡啶甲醯胺，或SCH 66336，其得自Schering-Plough公司，Kenilworth, New Jersey)，替吡法尼(tipifarnib)(Zarnestra®或R115777，得自Janssen Pharmaceuticals)，L778123(得自Merck & Company, Whitehouse Station, New Jersey之法呢基蛋白轉移酶抑制劑)，BMS 214662(得自Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey之法呢基蛋白轉移酶抑制劑)；信號轉導抑制劑(例如，Iressa®(或得自Astra Zeneca Pharmaceuticals, England之吉非替尼(gefitinib))，Tarceva®(埃羅替尼(erlotinib)氫氯酸鹽)(EGFR激酶抑制劑)，EGFR抗體(例如C225)、GLEEVEC®(伊馬替尼(imatinib)，一種得自Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey之C-abl激酶抑制劑)；干擾素，例如(舉例而言)甘樂能(intron)(得自Schering-Plough公司)、佩樂能(Peg-Intron)(得自Schering-Plough公司)；激素治療組合；芳香酶組合；ara-C，阿黴素(adriamycin)，癌得星(cytosan)及吉西他濱(gemcitabine)。

其他抗癌(亦稱為抗腫瘤)藥劑包括(但不限於)尿嘧啶氮芥(Uracil mustard)、氮芥(Chlormethine)、異環磷醯胺(Ifosfamide)、美法侖(Melphalan)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、雙溴丙醯六氫吡嗪(Pipobroman)、三伸乙基蜜胺(Triethylenemelamine)、三伸乙基硫磷胺(Triethylenethiophosphoramine)、白消安(Busulfan)、卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine)、鏈脲黴素(Streptozocin)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、氟尿苷(Floxuridine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(Fludarabine phosphate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、爾可福鈣(leucovirin)、奧沙利鉑(得自Sanofi-Synthelabo Pharmaceutics, France之ELOXATIN™)、噴托他汀(Pentostatine)、長春鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)、博萊黴素(Bleomycin)、更生黴素(Dactinomycin)、柔紅黴素(Daunorubicin)、多柔比星、表柔比星(Epirubicin)、伊達比星(Idarubicin)、光輝黴素(Mithramycin)、脫氧柯福黴素(Deoxycoformycin)、絲裂黴素-C(Mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶(L-Asparaginase)、替尼泊苷(Teniposide)、17 α -炔雌醇(17 α -Ethinylestradiol)、己烯雌酚(Diethylstilbestrol)、睪固酮(Testosterone)、潑尼松(Prednisone)、氟羥甲睪酮(Fluoxymesterone)、丙酸甲雄烷酮(Dromostanolone propionate)、睪內酯(Testolactone)、乙酸甲地孕酮(Megestrolacetate)、甲基潑尼松龍(Methylprednisolone)、甲基睪固酮(Methyltestosterone)、

潑尼松龍 (Prednisolone)、曲安西龍 (Triamcinolone)、氯烯雌醚 (Chlorotrianisene)、羥孕酮 (Hydroxyprogesterone)、胺魯米特 (Aminoglutethimide)、福莫司汀 (Estramustine)、乙酸甲羥孕酮 (Medroxyprogesteroneacetate)、亮丙瑞林 (Leuprolide)、氟利坦 (Flutamide)、托瑞米芬 (Toremifene)、戈舍瑞林 (goserelin)、順鉑、碳鉑 (Carboplatin)、羥基脲 (Hydroxyurea)、安吡啶 (Amsacrine)、丙卡巴肼 (Procarbazine)、米托坦 (Mitotane)、米托蒽醌 (Mitoxantrone)、左旋四咪唑 (Levamisole)、諾維濱 (Navelbene)、阿那曲唑 (Anastrozole)、來曲唑 (Letrozole)、卡培他濱 (Capecitabine)、瑞洛昔芬 (Reloxafine)、屈洛昔芬 (Droloxafine)、六甲基蜜胺、阿伐斯汀 (Avastin)、赫賽汀 (herceptin)、托西莫 (Bexxar)、維卡德 (Velcade)、澤娃靈 (Zevalin)、三氧化二砷 (Trisenox)、希羅達 (Xeloda)、長春瑞濱 (Vinorelbine)、吡吩姆 (Porfimer)、Erbitux[®] (得自 Bristol-Myers Squibb 之西土西單抗 (cetuximab))、微脂體 (Liposomal)、噻替哌 (Thiotepa)、六甲嘧胺 (Altretamine)、美法侖、曲司佐單抗 (Trastuzumab)、來羅唑 (Lerzole)、氟維司群 (Fulvestrant)、依西美坦 (Exemestane)、氟維司群、異環磷醯胺 (Ifosfomid)、利妥昔單抗 (Rituximab)、C225 (得自 Merck KGaA、Darmstadt, Germany) 及坎帕斯 (Campath)。

本發明化合物具體而言可與替莫唑胺及/或放射治療組合(一起、同時或依次投予)使用。

若以固定劑量形式調配，則此等組合產物施用本文所述

劑量範圍內之本發明化合物及其劑量範圍內之其他醫藥上活性藥劑或治療劑。舉例而言，人們已發現CDC2抑制劑olomucine與習知細胞毒性劑以協同作用來誘導細胞調亡(*J. Cell Sci.*, (1995) 108, 2897。當組合調配物不適宜時，本發明化合物亦可與習知抗癌劑或細胞毒性劑依次投予。本發明並非受限於投予順序；可在習知抗癌劑或細胞毒性劑投予之前或之後投予本發明化合物。舉例而言，週期素依賴性激酶抑制劑黃酮吡醇之細胞毒性活性受抗癌藥劑之投予順序影響。*Cancer Research*, (1997) 57, 3375。此等技術屬於熟習此項技術人員以及主治醫師之技術範圍。

因此，在一態樣中，本發明包括若干組合，該等組合包括一定量的至少一本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及一定量的一種或多種抗癌治療劑及上文所列抗癌藥劑，其中該等量的化合物/治療劑產生期望的治療效果。

本發明化合物之藥理特性可由多種藥理分析證實。下文所述例示性藥理分析已使用本發明化合物及其鹽實施。

本發明亦係關於若干醫藥組合物，該等醫藥組合物包括至少一本發明化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯以及至少一醫藥上可接受之載劑。

對於由本發明所述化合物製備醫藥組合物而言，惰性、醫藥上可接受之載劑可係固體或液體。固體形式製劑包括粉劑、錠劑、分散顆粒、膠囊、藥丸及栓劑。粉劑及錠劑可包含約5%至約95%之活性成份。適宜固體載劑在業內已

習知，例如，碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、糖或乳糖。錠劑、粉劑、藥丸及膠囊可用作適於經口投予之固體劑型。醫藥上可接受之載劑之實例及製備各種組合物之方法可見於A. Gennaro (編輯), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 中。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液。可提及之實例係用於非經腸注射之水或水-丙二醇溶液或者在口服溶液、懸浮液及乳液中加入甜味劑及遮光劑。液體形式製劑亦可包括經鼻投予之溶液。

適於吸入之氣溶膠製劑可包括溶液及粉末形式固體，其可與醫藥上可接受之載劑(例如，惰性壓縮氣體(例如氮氣)組合。亦納入者係在即將使用前意欲轉變為適於經口或非經腸投予之液體形式製劑的固體形式製劑。此等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

本發明化合物亦可經皮遞送。經皮組合物可採用乳霜、洗劑、氣溶膠及/或乳液形式，並納入此項技術中為達該目的所慣用之基質或儲存型經皮貼劑中。

本發明化合物亦可經皮下遞送。

較佳地，該化合物以口服或靜脈內形式投予。亦可使用組合投予方法，尤其當治療中使用組合藥劑時。

較佳地，該醫藥製劑呈單位劑型。採用此形式時，該製劑可細分成含有適量(例如，可達到預期目的之有效量)活性組份之適當規格的單位劑量。

單位劑量製劑中活性化合物之量可有所變化或可根據具體應用在約1毫克至約100毫克、較佳約1毫克至約50毫克、更佳約1毫克至約25毫克之間調整。

所用實際劑量可端視患者之需求及所治療病況之嚴重程度而變化。熟習此項技術者可確定用於具體情形之適當劑量方案。為簡便起見，可將總日劑量分成若干份並按照所需在一天內投予。

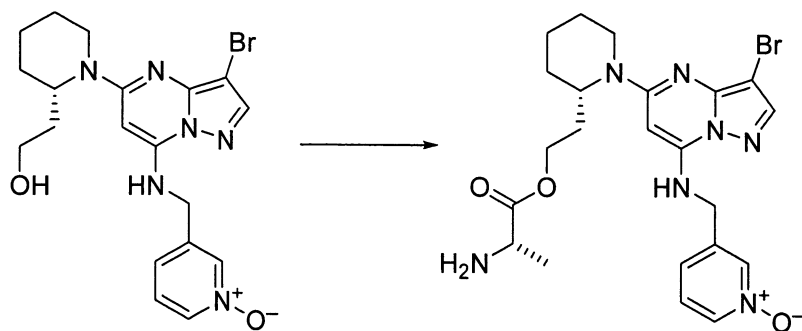
臨床主治醫師在考慮諸如患者年齡、狀況及個頭以及欲治療症狀之嚴重程度等因素加以判斷後，可調節本發明化合物及/或其醫藥上可接受之鹽的投予劑量及頻率。經口投予之典型推薦日劑量方案可介於約1毫克/天至約500毫克/天之間，較佳1毫克/天至200毫克/天，分兩次至四次給藥。

本發明另一態樣係包括治療有效量的至少一本發明化合物或該化合物醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑之套組。

本發明再一態樣係包括一定量的至少一本發明化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽或溶劑合物及一定量的至少一抗癌治療劑及/或上文所列抗癌藥劑之套組，其中該等量的兩種或更多種成份產生所期望的治療效果。

本文所揭示本發明係由下列製劑及實例進行例示說明，但其不應解釋為限制揭示內容之範圍。替代機制路徑及類似結構應為彼等熟習此項技術者所明瞭。

實例 1

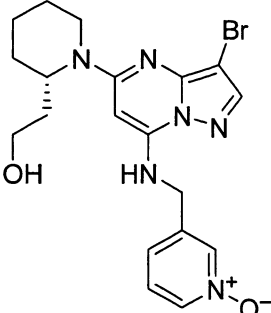
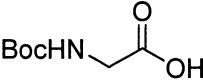
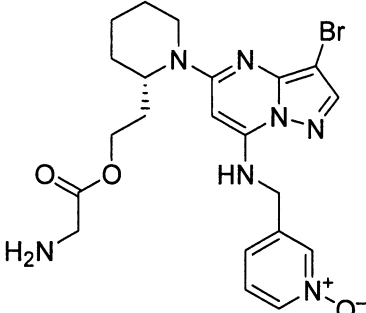
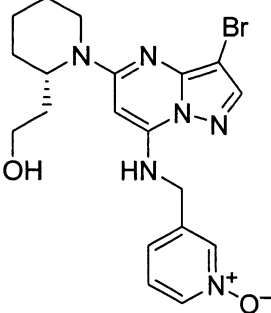
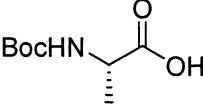
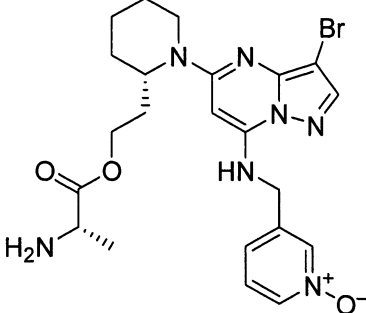
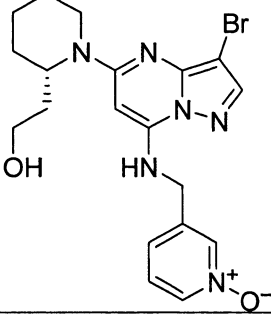
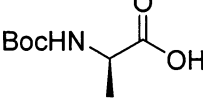
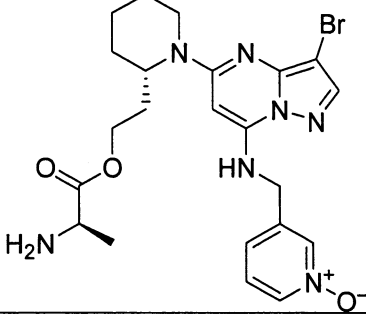
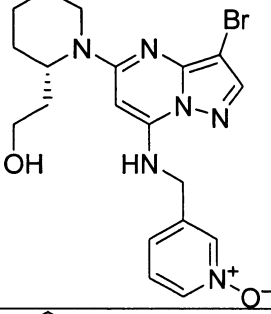
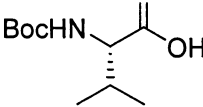
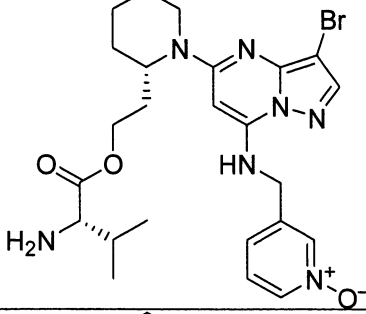
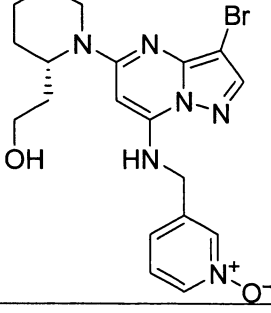
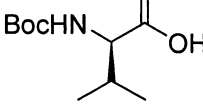
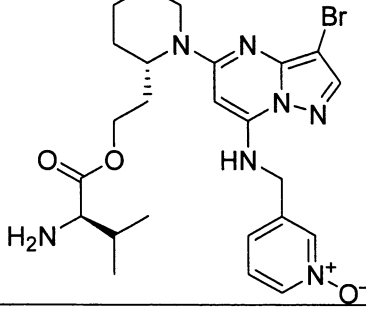


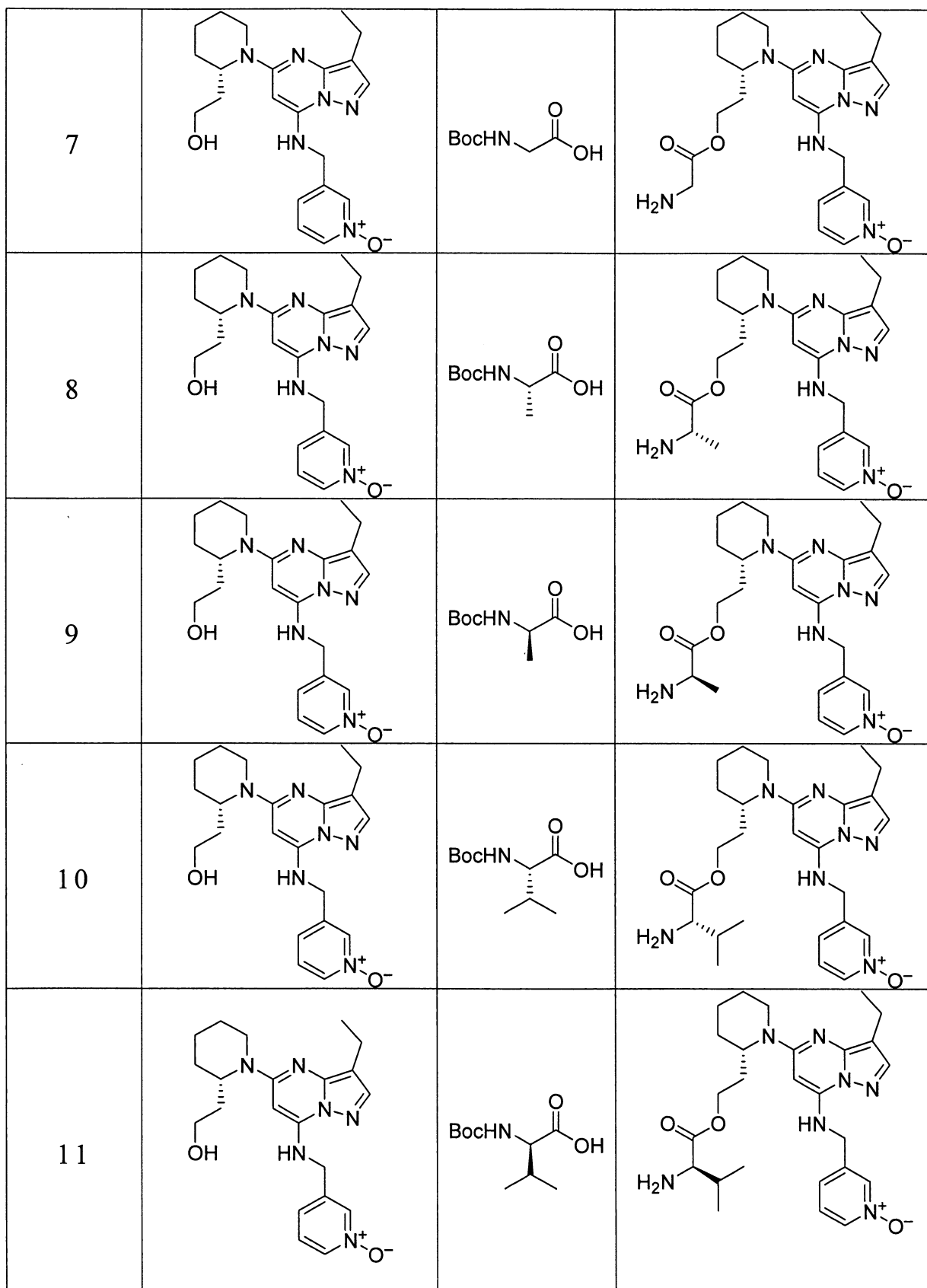
在室溫下用羰基咪唑(0.88克)處理N-第三-Boc-丙胺酸(0.09克)溶於四氫呋喃("THF")(0.1毫升)中之溶液1小時。將起始醇(0.2克)(如WO 2004/022561中所製備)及咪唑鈉(0.012克)添加至該反應混合物中並將所產生混合物在50°C下於密封管中加熱過夜。將該反應物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋並用飽和NH₄Cl淬滅。用水及飽和NaCl洗滌有機層，用Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下實施濃縮。藉由製備型薄層層析使用10:1 CH₂Cl₂溶液作為洗脫液純化粗產物以得到純產物(0.05克，19%產率)。LCMS: M+H=619。

將該純產物(0.05克)在溶於MeOH中之4 M HCl(0.5毫升)溶液中攪拌過夜並實施濃縮。用20% MeOH於CH₂Cl₂中之溶液稀釋殘餘物並用0.2克NaHCO₃實施攪拌。使該混合物在減壓下濃縮並藉由製備型TLC實施純化以得到純產物(0.01克，25%產率)。LCMS: M+H= 519。

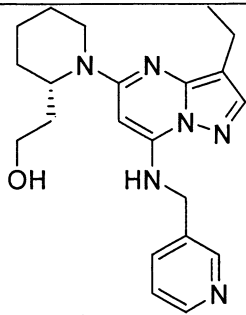
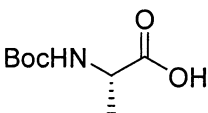
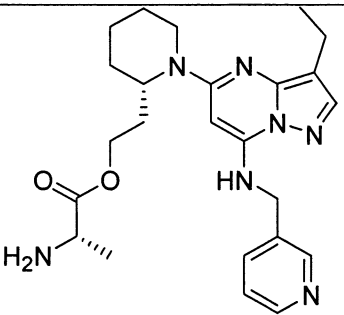
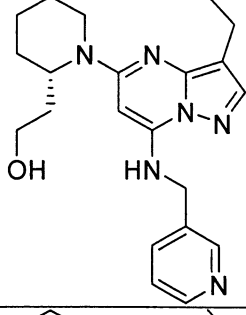
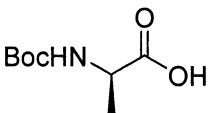
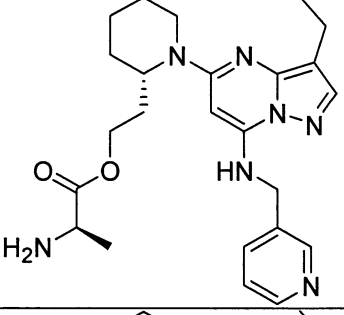
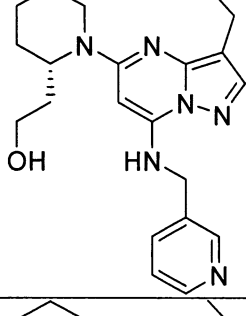
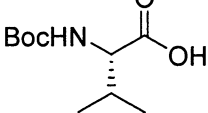
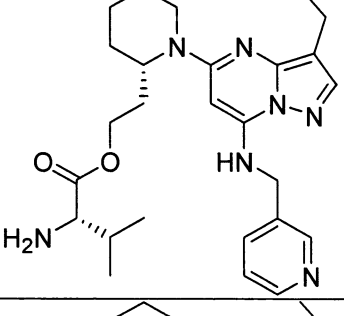
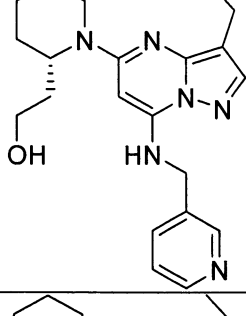
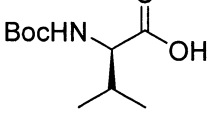
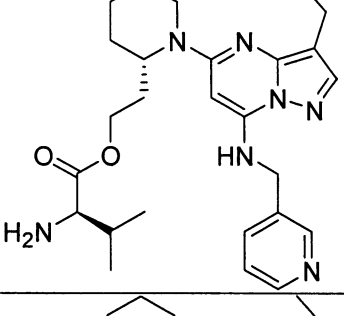
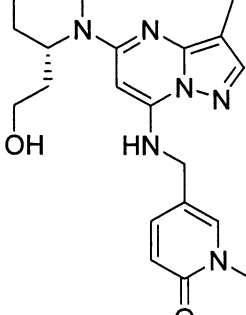
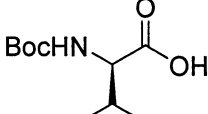
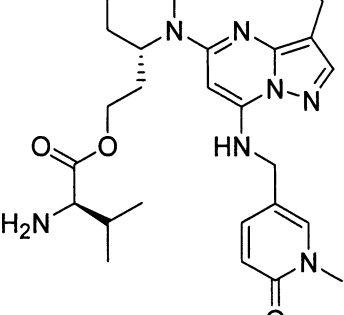
藉由類似程序，僅替代表2第2欄中化合物及表2第3欄中適宜胺基酸即可製備表2第4欄中所示化合物。

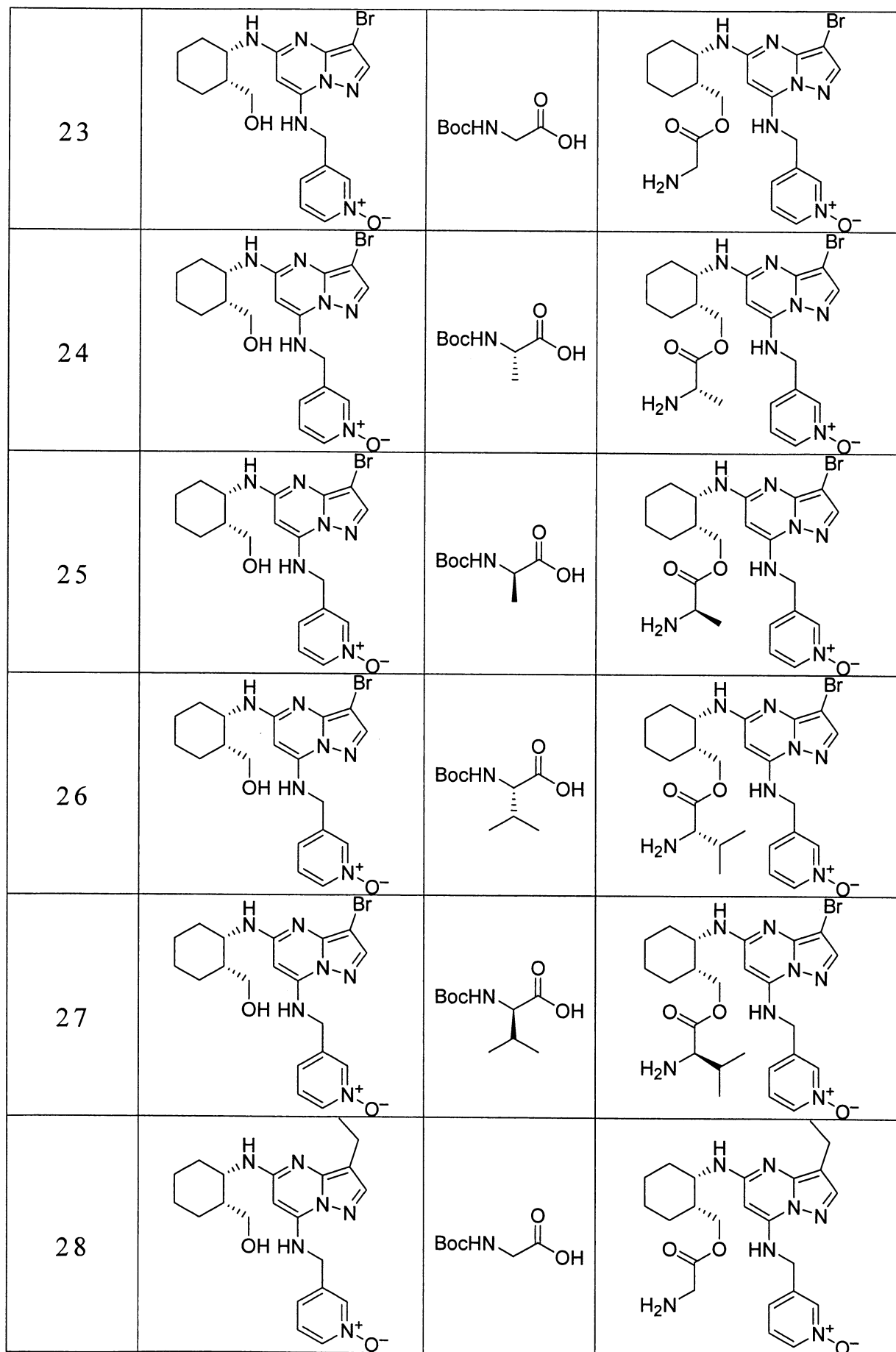
表 2

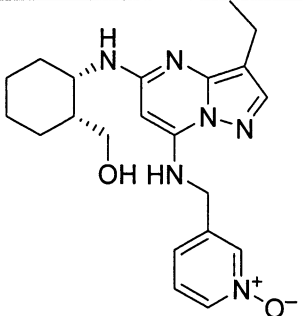
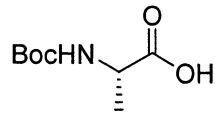
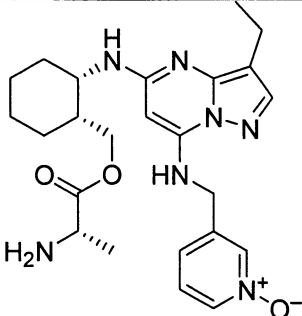
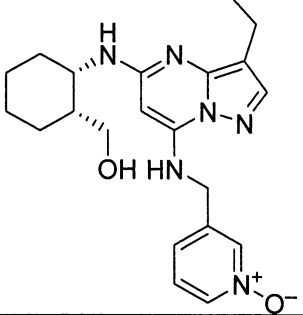
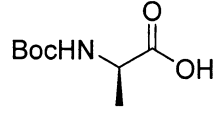
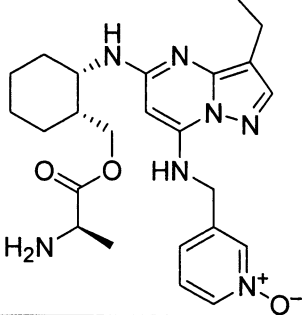
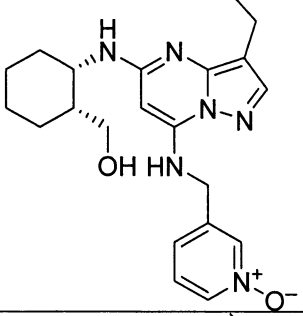
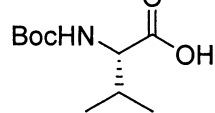
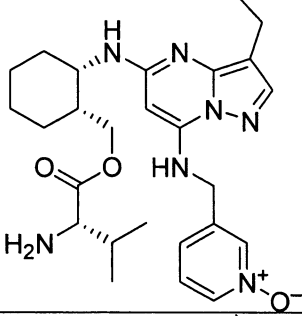
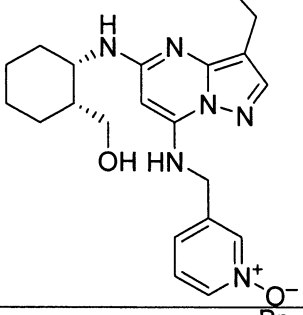
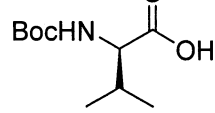
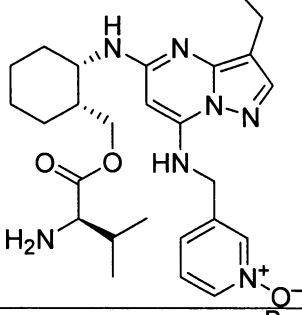
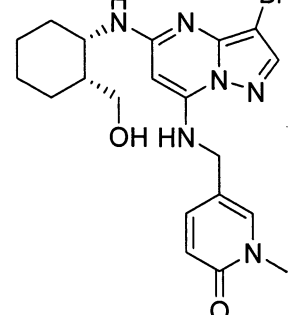
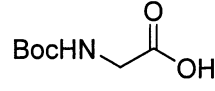
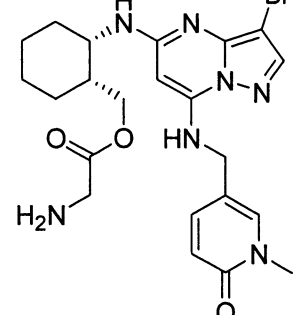
實例	第 2 欄	第 3 欄	第 4 欄
2			
3			
4			
5			
6			

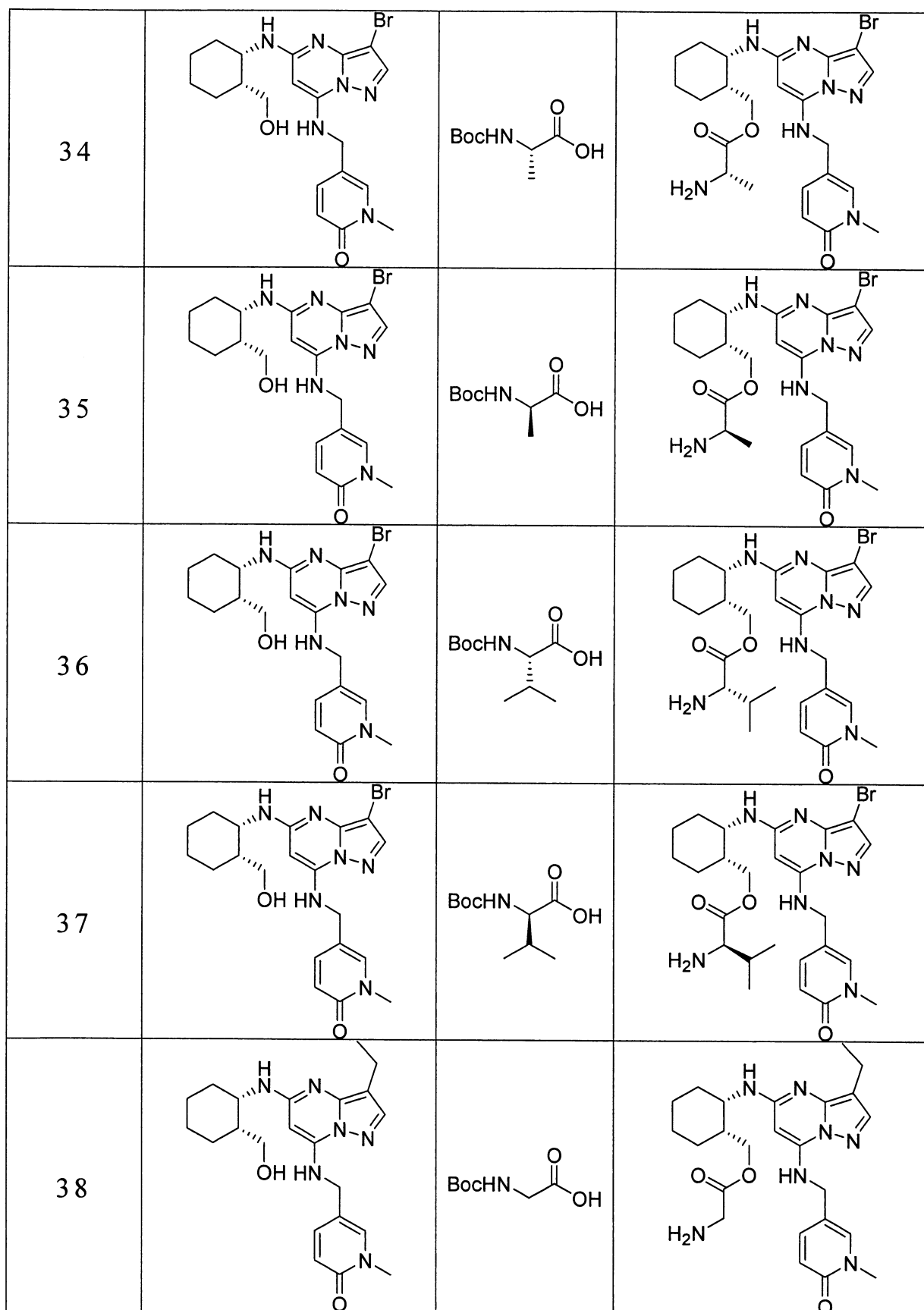


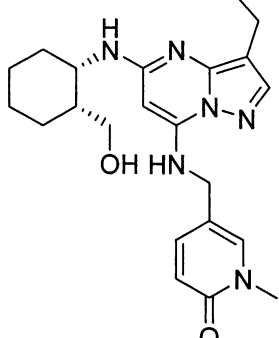
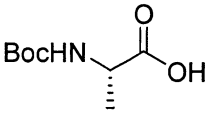
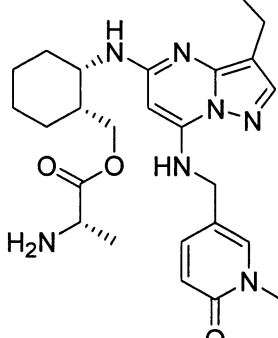
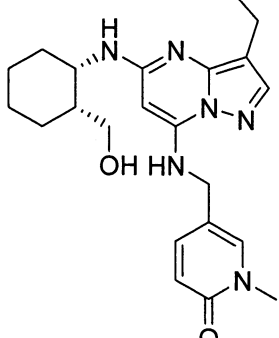
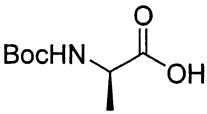
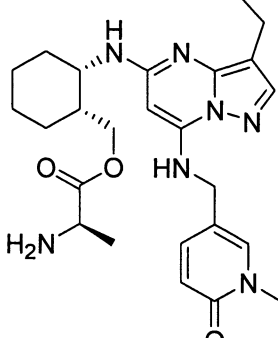
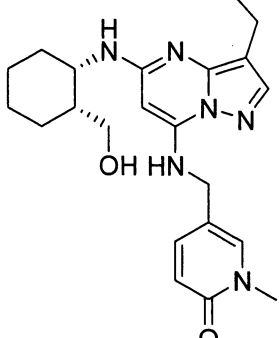
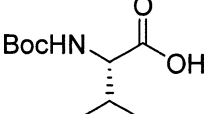
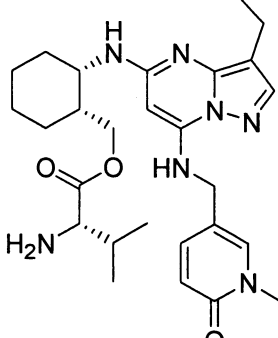
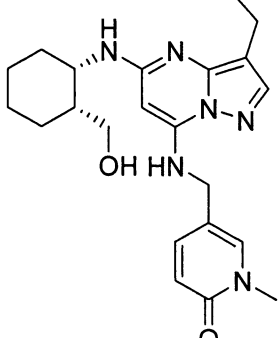
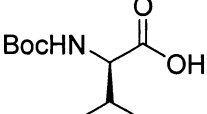
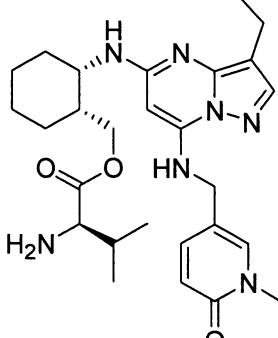
12			
13			
14			
15			
16			
17			

18			
19			
20			
21			
22			



29			
30			
31			
32			
33			



39			
40			
41			
42			

分析：對本發明化合物之分析可如下實施。細節亦闡述於美國專利第7,119,200號中。

杆狀病毒構建：藉由PCR將週期素A及E選殖至pVL1393 (Pharming, La Jolla, California)中，在胺基末端添加5個組胺酸殘基以允許在鎳樹脂上純化。該等經表現蛋白係約46 kDa (週期素E)及50 kDa (週期素A)。藉由PCR亦將

CDK2 選殖至 pVL1393 中，在羧基末端添加血凝素蛋白 (haemagglutinin) 表位標記 (YDVDPYAS)。該經表現蛋白大小約係 34 kDa。

酵素產生：以相同的感染倍數 (MOI=5) 下將重組杆狀病毒表現之週期素 A、E 及 CDK2 共感染至 SF9 細胞中並持續 48 小時。藉由在 1000 RPM 下離心 10 分鐘收穫細胞，然後在 5 倍於沉澱物體積的包含 50 mM Tris pH 8.0、150 mM NaCl、1% NP40、1 mM DTT 及蛋白酶抑制劑 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) 之裂解緩衝液中使包含週期素 (E 或 A) 之沉澱物在冰上裂解 30 分鐘。在 15000 RPM 下使裂解物旋轉 10 分鐘並保留上清液。在裂解緩衝液 (Qiagen GmbH, Germany) 中對 5 毫升鎳珠 (對於 1 公升 SF9 細胞) 洗滌 3 次。將咪唑添加至該杆狀病毒上清液中至最終濃度為 20 mM，然後在 4°C 下與鎳珠一起培育 45 分鐘。用包含 250 mM 咪唑之裂解緩衝液洗脫蛋白。使洗脫液在包含 50 mM Tris pH 8.0、1 mM DTT、10 mM MgCl₂、100 μM 原鈳酸鈉及 20% 甘油之 2 公升激酶緩衝液中透析過夜。在 -70°C 下等份儲存酵素。

活體外激酶分析：週期素 E/CDK2 激酶分析係在低蛋白結合 96-孔板 (Corning 公司, Corning, New York) 中實施。在包含 50 mM Tris pH 8.0、10 mM MgCl₂、1 mM DTT 及 0.1 mM 原鈳酸鈉之激酶緩衝液中將酵素稀釋至最終濃度為 50 微克/毫升。在該等反應中所用的底物係衍生自組蛋白 H1 (得自 Amersham, UK) 之生物素化肽。使該底物在冰上解

凍並在激酶緩衝液中稀釋至 2 μM 。使化合物在 10% DMSO 中稀釋至期望濃度。對於每種激酶反應而言，使 20 微升 50 微克/毫升酵素溶液 (1 微克酵素) 與 20 微升 2 μM 底物溶液混合，然後在每個孔中與 10 微升經稀釋化合物合併以供測試。藉由添加 50 微升 2 μM ATP 及 0.1 μCi ^{33}P -ATP (得自 Amersham, UK) 開始該激酶反應。在室溫下使該反應實施 1 小時。藉由添加 200 微升包含 0.1% Triton X-100、1 mM ATP、5 mM EDTA 及 5 毫克/毫升經鏈黴菌抗生物素包覆之 SPA 珠 (得自 Amersham, UK) 之終止緩衝液達 15 分鐘而停止該反應。然後使用 Filtermate 萬用收穫器 (Packard/Perkin Elmer Life Sciences.) 將該等 SPA 珠捕獲至 96-孔 GF/B 濾板 (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) 上。藉由用 2 M NaCl 洗滌該等珠 2 次然後用 2 M NaCl 及 1% 磷酸洗滌 2 次消除非專一性信號。然後藉助 TopCount 96 孔液體閃煉計數器 (得自 Packard/Perkin Elmer Life Sciences) 量測放射性信號。

IC₅₀ 測定：每種一式兩份將自抑制化合物之 8 點連續稀釋產生之抑制數據繪製劑量-響應曲線。繪製化合物濃度與 % 激酶活性之曲線，其中 % 激酶活性係藉由經處理樣品之 CPM 除以未經處理樣品之 CPM 計算而得。為產生 IC₅₀ 值，然後使該劑量-響應曲線與標準 S 形曲線擬合併藉由非線性回歸分析得到 IC₅₀ 值。

儘管已經結合上述具體實施例闡明了本發明，但其許多替代方案、改良形式及其他變化形式應為彼等普通熟習此項技術者所瞭解。所有此等替代方案、改良形式及變化形式皆意欲屬於本發明精神及範圍內。

五、中文發明摘要：

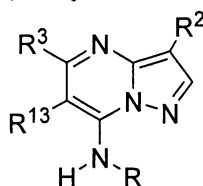
在本發明之多個實施例中，本發明提供可用作週期素依賴性激酶("CDK")抑制劑之某些吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物以及製備該等化合物之方法。該等化合物可具有用於治療、預防、抑制或改善一種或多種與CDK有關之疾病的潛在效用。

六、英文發明摘要：

In its many embodiments, the present invention provides certain pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds which can have utility as inhibitors of cyclin dependent kinases ("CDKs") as well as methods of preparing such compounds. The compounds can have potential utility for the treatment, prevention, inhibition, or amelioration of one or more diseases associated with the CDKs.

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯，該化合物具有下式：

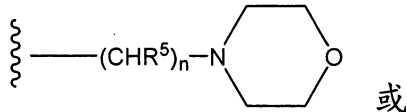
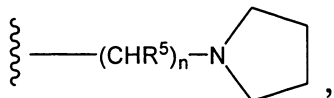
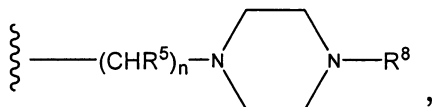
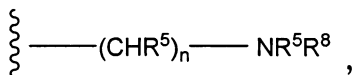
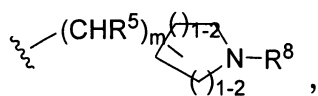


其中：

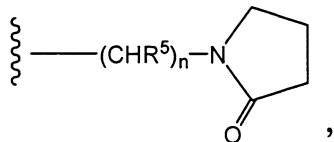
R係H、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、芳基烯基、環烷基、環烷基烷基、烯基烷基、炔基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基烷基(或該雜芳基之N-氧化物)，

-(CHR⁵)_n-芳基，

-(CHR⁵)_n-雜芳基，



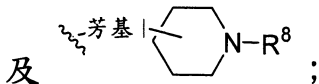
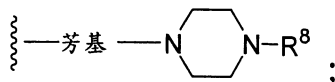
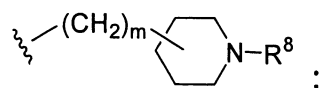
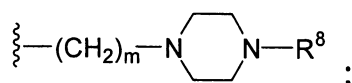
或



其中該烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基及雜芳基中的每一個皆可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分係獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、

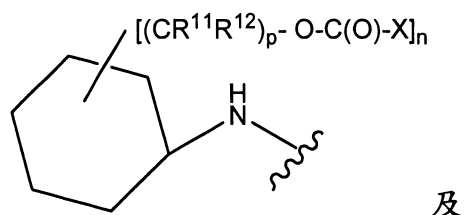
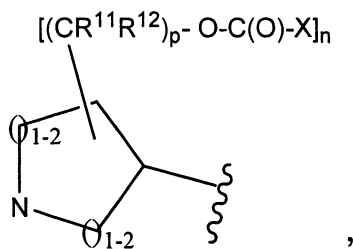
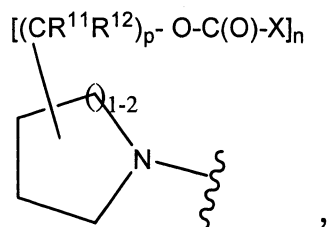
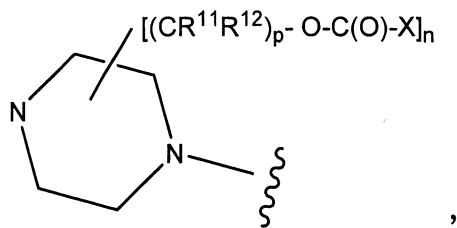
CF₃、OCF₃、CN、-OR⁵、-NR⁵R¹⁰、-C(R⁴R⁵)_p-R⁹、-N(R⁵)Boc
 、-(CR⁴R⁵)_pOR⁵、-C(O₂)R⁵、-C(O)R⁵、-C(O)NR⁵R¹⁰、
 -SO₃H、-SR¹⁰、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NR⁵R¹⁰、-N(R⁵)S(O₂)R⁷
 、-N(R⁵)C(O)R⁷及-N(R⁵)C(O)NR⁵R¹⁰；

R²係選自由下列組成之群：R⁹；烷基；烯基；炔基；
 CF₃；雜環基；雜環基烷基；鹵素；鹵代烷基；芳基；
 芳基烷基；雜芳基烷基；炔基烷基；環烷基；雜芳基；
 經1-6個可相同或不同且獨立地選自下文所示R⁹列表之R⁹
 基團取代之烷基；經1-3個可相同或不同且獨立地選自苯
 基、吡啶基、硫苯基、呋喃基及噻唑基之芳基或雜芳基
 基團取代之芳基；與芳基或雜芳基基團稠合之芳基；經
 1-3個可相同或不同且獨立地選自苯基、吡啶基、硫苯
 基、呋喃基及噻唑基之芳基或雜芳基基團取代之雜芳
 基；與芳基或雜芳基基團稠合之雜芳基；

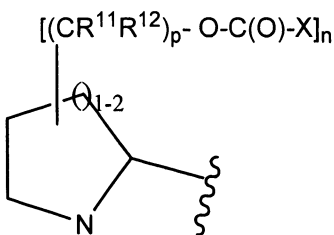


其中在針對R²的上述定義中一個或多個該芳基及/或一
 個或多個該雜芳基可未經取代或視情況經一個或多個可
 相同或不同的部分取代，每個部分係獨立地選自由下列
 組成之群：鹵素、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-S(O₂)R⁶、-S(O₂)NR⁵R⁶
 、-NR⁵R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、CF₃、烷基、芳基及OCF₃；

R^3 係選自由下列雜環基部分組成之群：

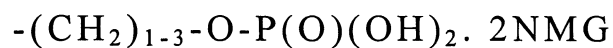
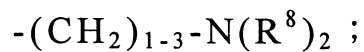
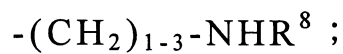
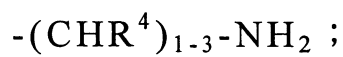


及



其中：

X 係選自由下列組成之群



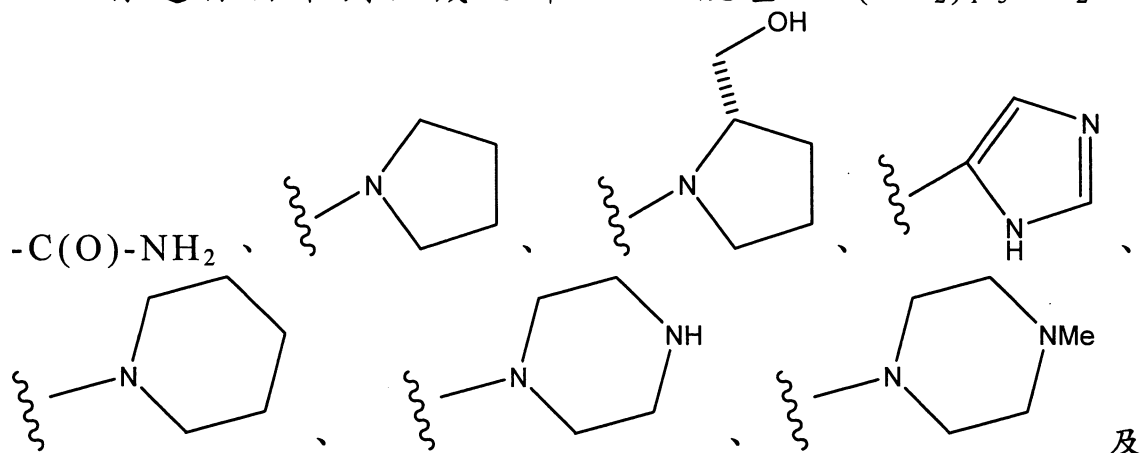
- P(O)(OH)₂. 2NMG ;
- (CH₂)₁₋₃-(O-CH₂CH₂)₅₀₀₀-OCH₃ ;
- CH(CH₂OH)(NH₂) ;
- CH(CH₂CH₂NH₂)(NH₂) ;
- (CH₂)₁₋₃-NHR⁸ ;
- O-(CH₂)₁₋₃-N(R⁸)₂ ;
- (CH₂)₁₋₃-(O-CH₂CH₂)₂₀₀₀-OCH₃ ;
- (CHR⁴)-OPO₃H₂.2NMG ;
- (CHR⁴)-OPO₃H₂ ; 及
- O-C(O)-OR¹¹ ;

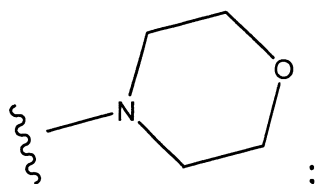
R¹¹ 係 H 或 烷基 ;

R¹² 係 選自由下列組成之群 :

H、鹵素、烷基、芳基烷基-，其中該烷基及芳基中的每一個可未經取代或視情況獨立地經一個或多個獨立地選自下列之部分取代：鹵素、羥基、烷氧基、胺基、-O-P(O)(OH)₂ 或 -O-P(O)(OH)₂. 2NMG ;

R⁸ 係 選自由下列組成之群：H、烷基、-(CH₂)₁₋₃NH₂、





R^4 係 H、鹵素或烷基；

R^5 係 H、烷基、芳基或環烷基；

R^6 係選自由下列組成之群：H、烷基、烯基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，其中該烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基中的每一個可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分係獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^{10}$ 、 $-C(R^4R^5)_p-R^9$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-(CR^4R^5)_pOR^5$ 、 $-C(O_2)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^{10}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O_2)R^7$ 、 $-S(O_2)NR^5R^{10}$ 、 $-N(R^5)S(O_2)R^7$ 、 $-N(R^5)C(O)R^7$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$ ；

R^{10} 係選自由下列組成之群：H、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，其中該烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及雜芳基烷基中的每一個可未經取代或視情況經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、雜環基烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-OR^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(R^4R^5)_p-R^9$ 、 $-N(R^5)Boc$ 、 $-(CR^4R^5)_pOR^5$ 、

$-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SR}^5$ 、
 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$
 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ；

或者視情況(i)該部分 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 中 R^5 與 R^{10} 、或者(ii)該部分 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 中 R^5 與 R^6 可連接在一起以形成環烷基或雜環基部分，且該環烷基或雜環基部分中的每一個未經取代或視情況獨立地經一個或多個 R^9 基團取代；

R^7 係選自由下列組成之群：烷基、環烷基、芳基、芳基烯基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜芳基烯基及雜環基，其中該烷基、環烷基、雜芳基烷基、芳基、雜芳基及芳基烷基中的每一個可未經取代或視情況獨立地經一個或多個可相同或不同的部分取代，每個部分皆獨立地選自由下列組成之群：鹵素、烷基、芳基、環烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ；

R^9 係選自由下列組成之群：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$ ；

R^{13} 係H、鹵素或烷基；

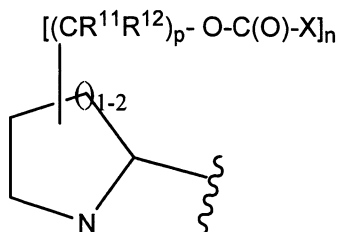
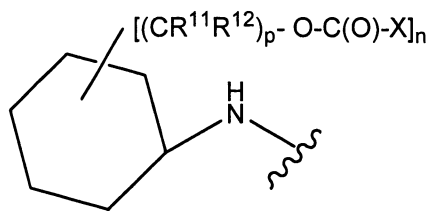
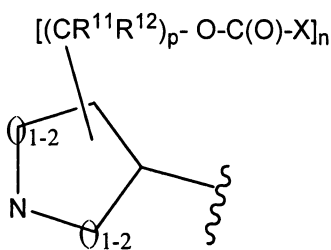
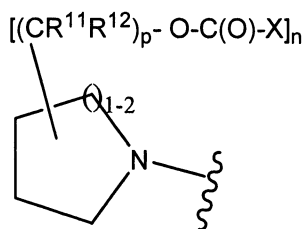
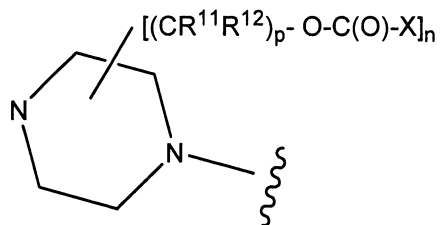
m 為0至4；

$n=1-4$ ，其可相同或不同且經獨立地選擇；且

$p=1-3$ ，其可相同或不同且經獨立地選擇；

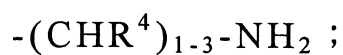
限制條件係當 R^2 係芳基時， R 不係 $\text{---}(\text{CHR}^5)_n\text{---NR}^5\text{R}^8$ ，
且另一限制條件係當 R 係芳基烷基時，則該芳基烷基之
芳基上任何雜芳基取代基包含至少三個雜原子。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 R^3 係



其中：

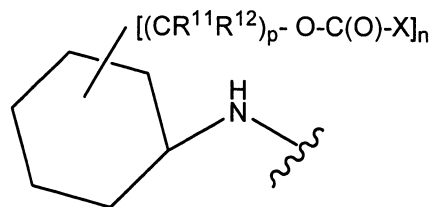
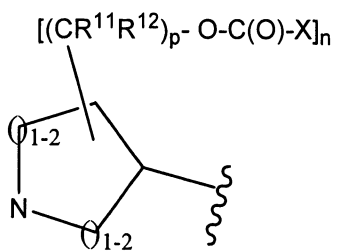
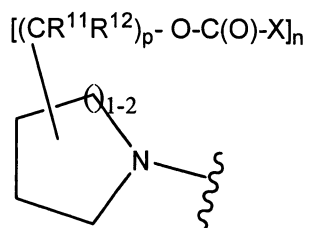
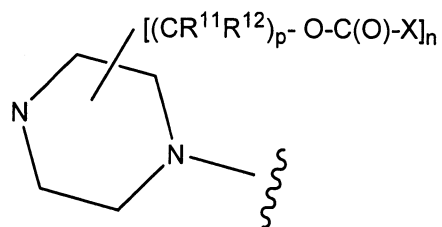
X 係選自由下列組成之群



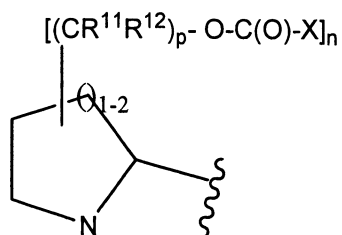
$-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NHR}^8$; 及

$-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{N}(\text{R}^8)_2$ 。

3. 如請求項 1 之化合物，其中 R^3 係

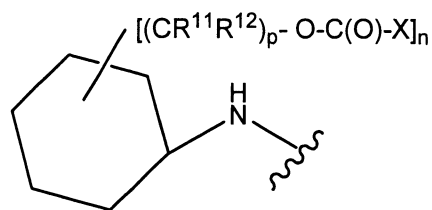
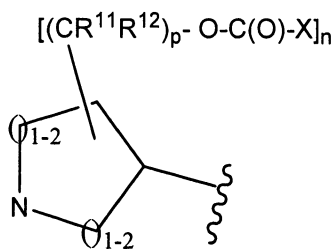
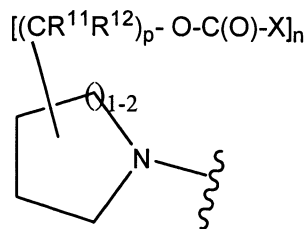
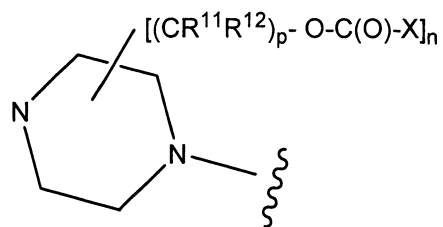


及

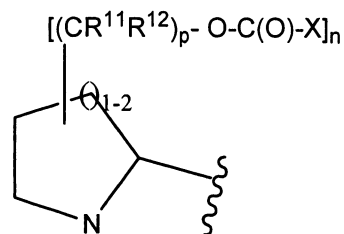


其中 X 係 $-(\text{CHR}^4)_{1-3}-\text{NH}_2$ 。

4. 如請求項 1 之化合物，其中 R^3 係

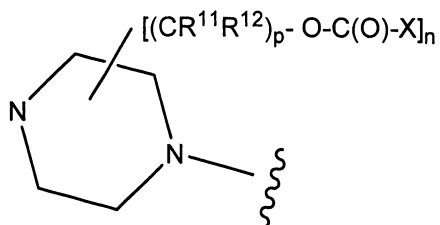


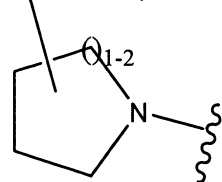
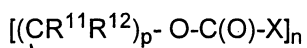
及



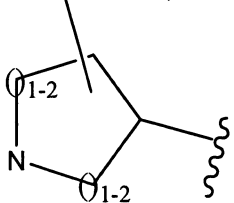
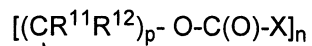
其中 X 係 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NHR}^8$ 。

5. 如請求項 1 之化合物，其中 R^3 係

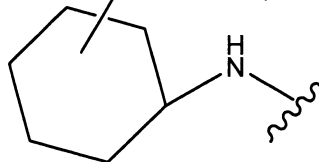
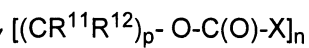




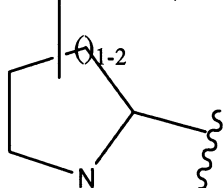
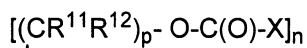
,



,

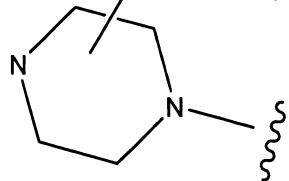
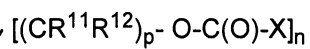


及

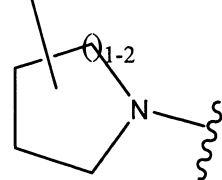
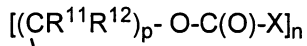


其中 X 係 $-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$ 。

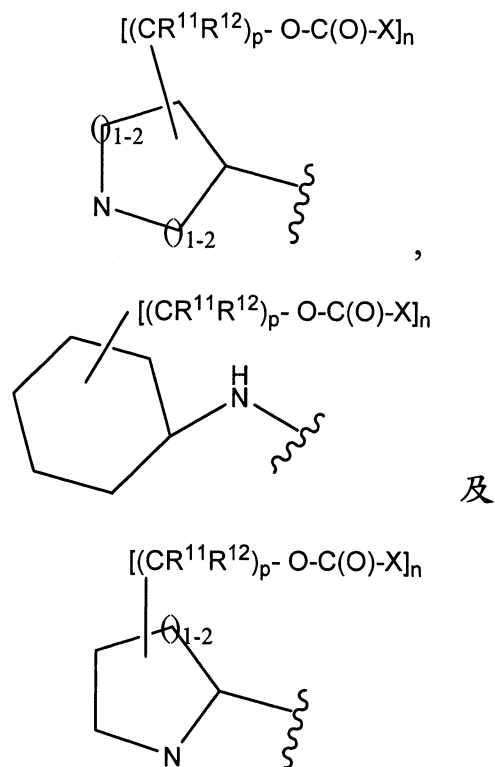
6. 如請求項 1 之化合物，其中 R^3 係



,

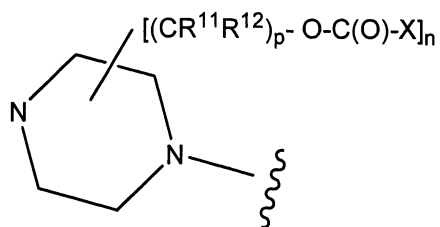


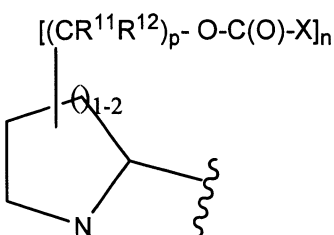
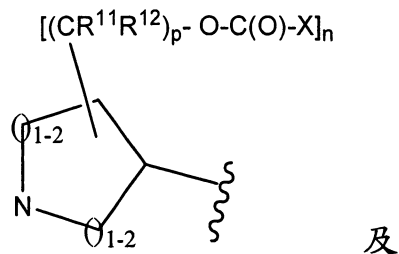
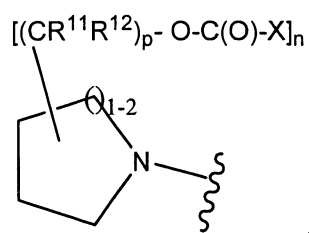
,



其中 X 係 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、2NMG 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、2NMG。

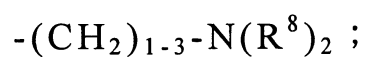
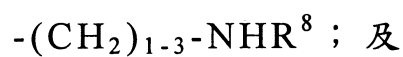
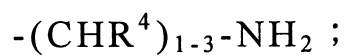
7. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{11} 係 H。
8. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{11} 係烷基。
9. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{12} 係 H。
10. 如請求項 1 之化合物，其中 R^{12} 係烷基。
11. 如請求項 1 之化合物，其中 R^8 係 H。
12. 如請求項 1 之化合物，其中 R^8 係烷基。
13. 如請求項 1 之化合物，其中 R^3 係





其中：

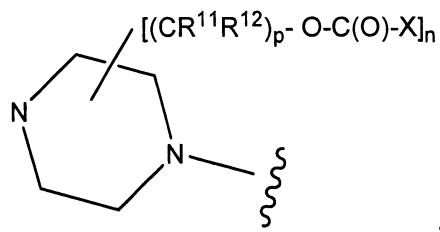
X係選自由下列組成之群

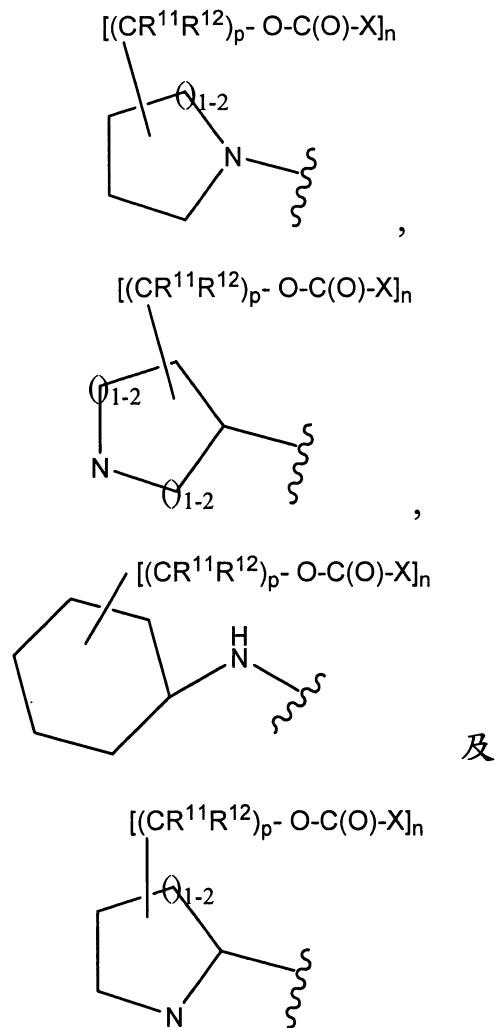


R^{11} 係H；且

R^{12} 係H。

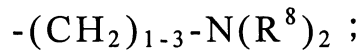
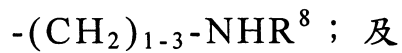
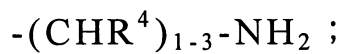
14. 如請求項1之化合物，其中 R^3 係





其中：

X係選自由下列組成之群



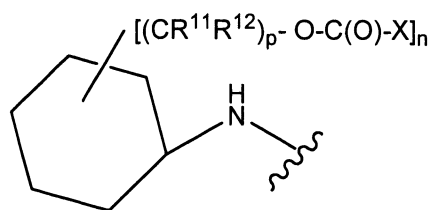
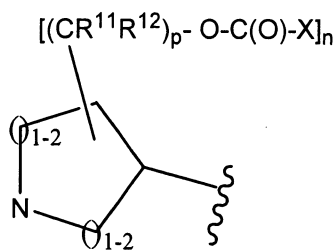
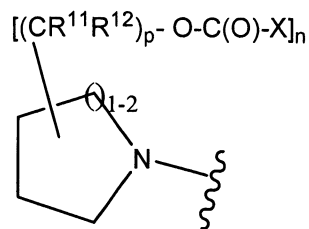
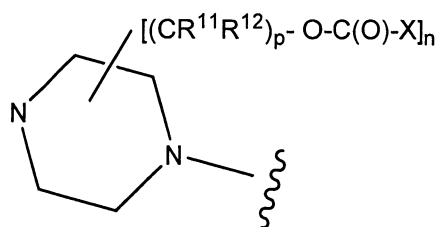
R^{11} 係烷基；且

R^{12} 係H。

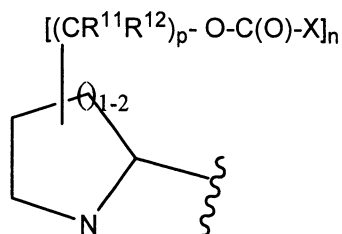
15. 如請求項1之化合物，其中：

R^2 係鹵素或烷基；

R^3 係



或



其中X係選自由下列組成之群： $-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$ ； $-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$ ；及 $-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$ ；

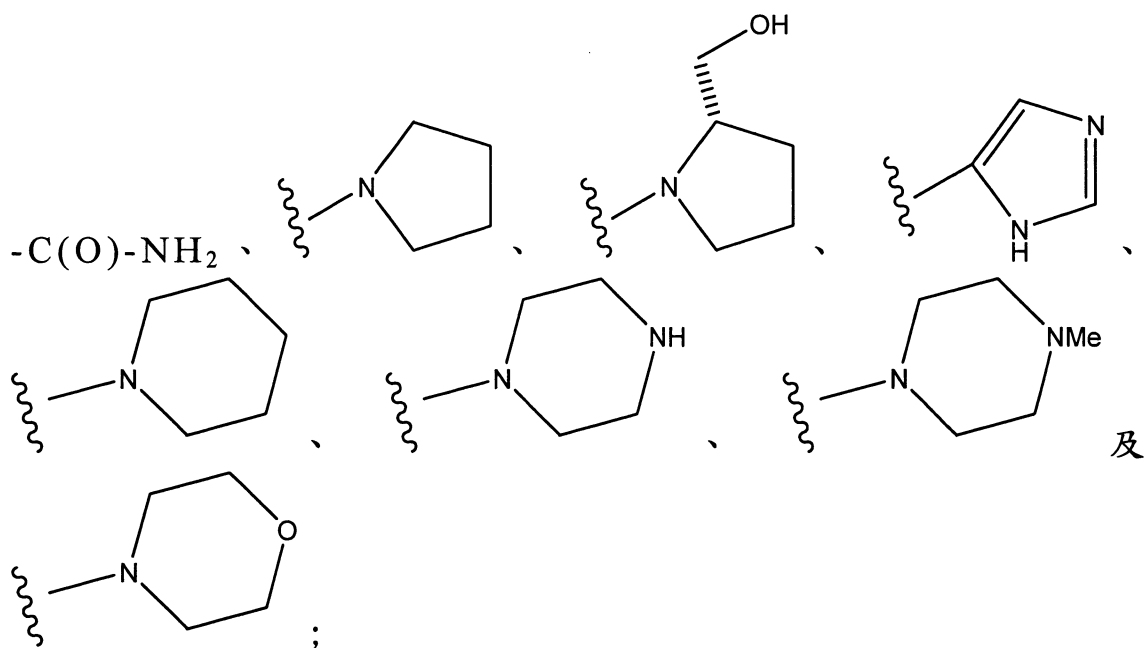
R^{11} 係H；

R^{12} 係H；

n為1；

p為1或2；

R^8 係選自由下列組成之群：H、烷基、 $-(CH_2)_{1-3}NH_2$ 、

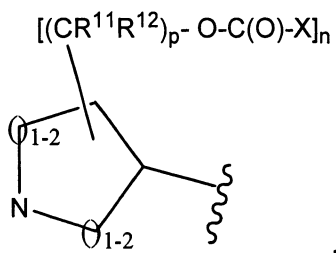
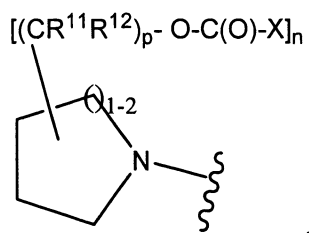
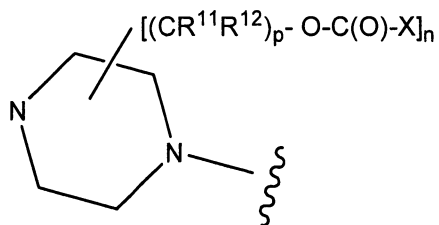


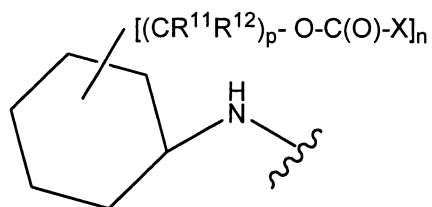
且 R^{13} 係 H。

16. 如請求項 1 之化合物，其中：

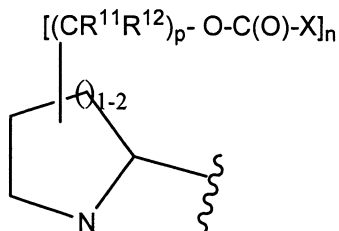
R^2 係鹵素或烷基；

R^3 係





或



其中 X 係 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{N}(\text{R}^8)_2$;

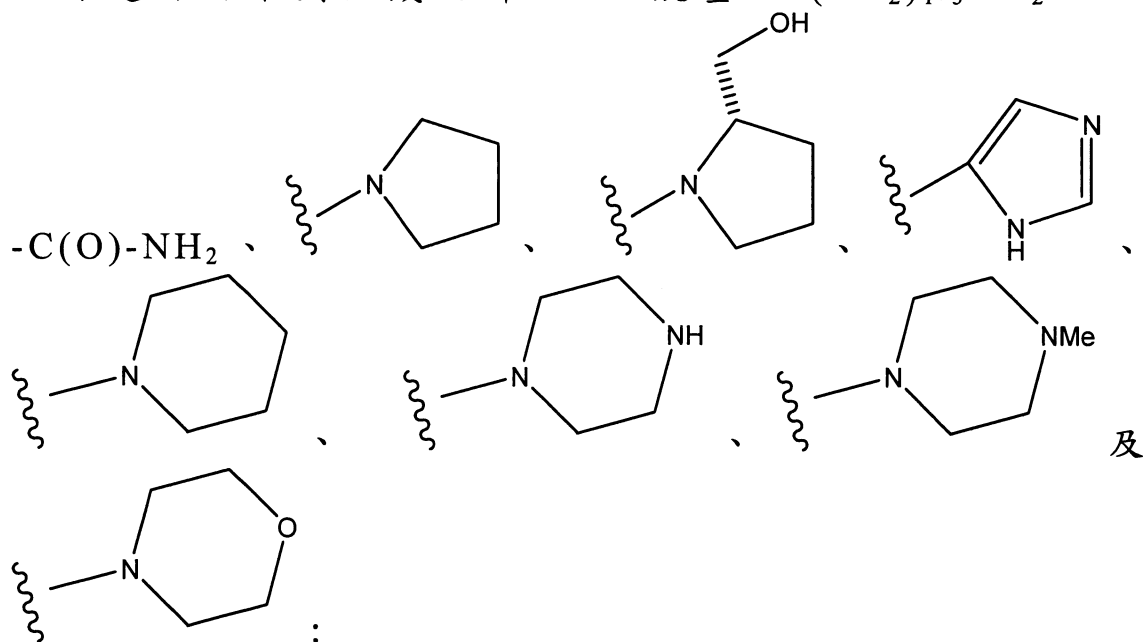
R^{11} 係 H ;

R^{12} 係 H ;

n 為 1 ;

p 為 1 或 2 ;

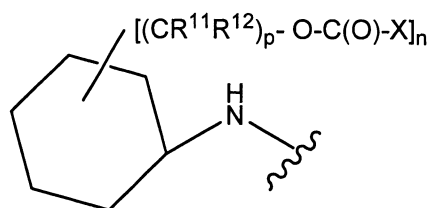
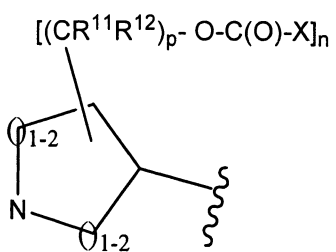
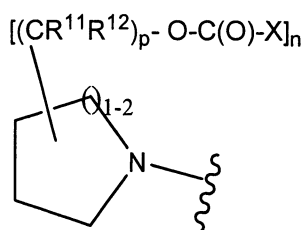
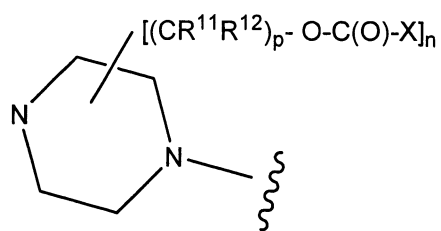
R^8 係選自由下列組成之群：H、烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$ 、



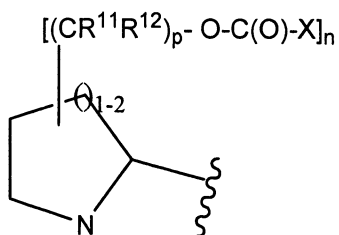
且 R^{13} 係 H。

17. 如請求項 1 之化合物，其中：

R^2 係鹵素或烷基；

R³ 係

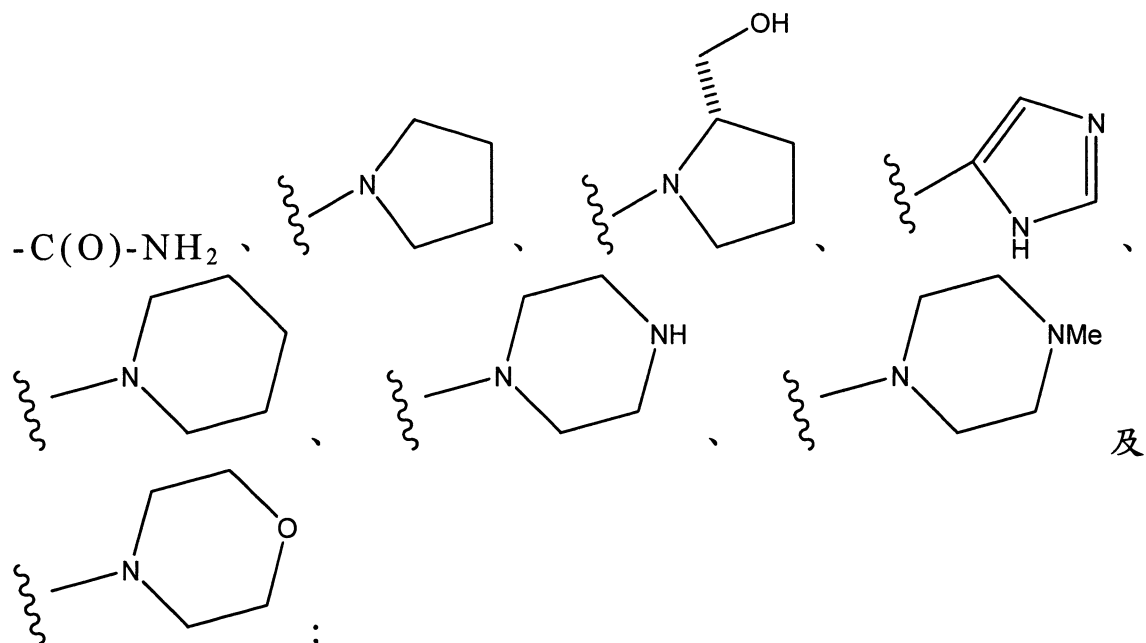
或

其中 X 係 $-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$;R¹¹ 係 H ;R¹² 係 H ;

n 為 1 ;

p 為 1 或 2 ;

R⁸ 係選自由下列組成之群：H、烷基、 $-(CH_2)_{1-3}NH_2$ 、

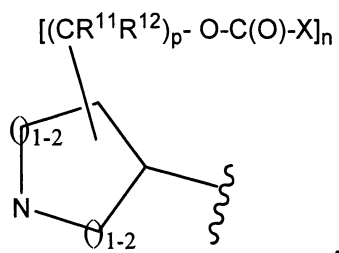
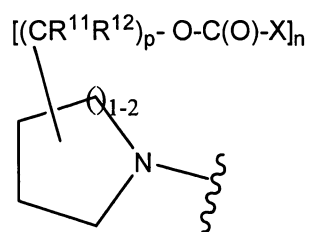
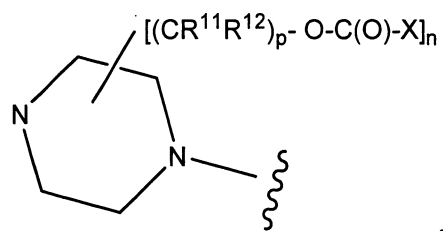


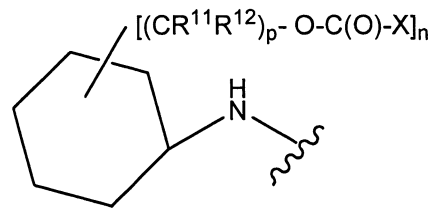
且 R^{13} 係 H。

18. 如請求項 1 之化合物，其中：

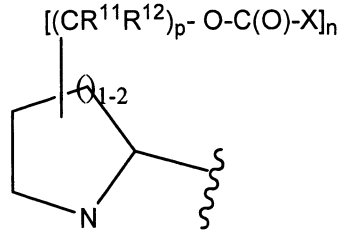
R^2 係鹵素或烷基；

R^3 係





或



其中 X 係 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NHR}^8$ ；

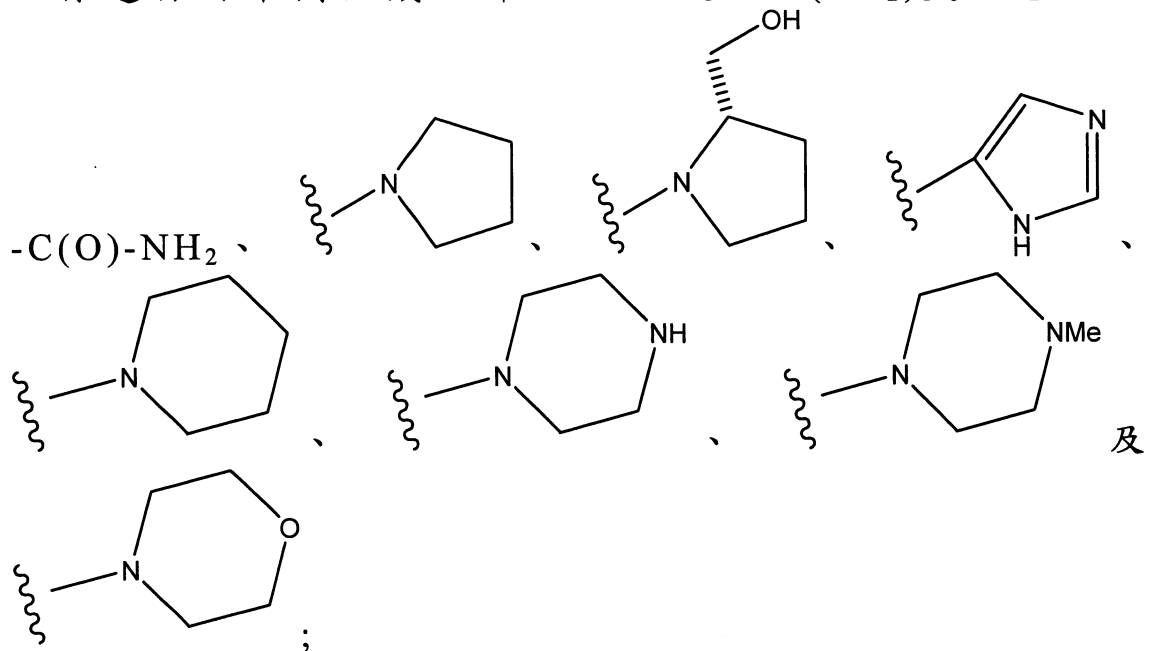
R^{11} 係 H ；

R^{12} 係 H ；

n 為 1 ；

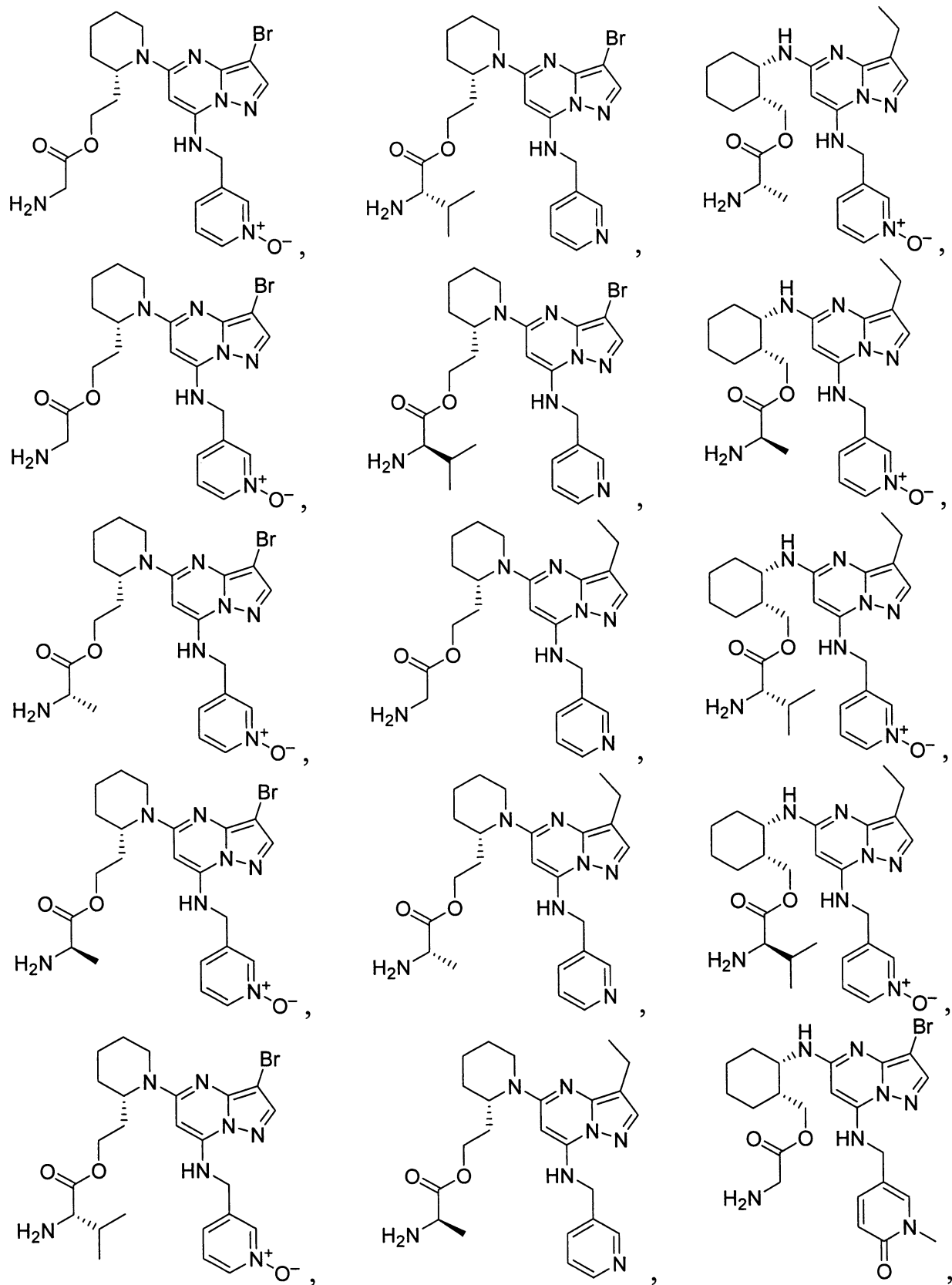
p 為 1 或 2 ；

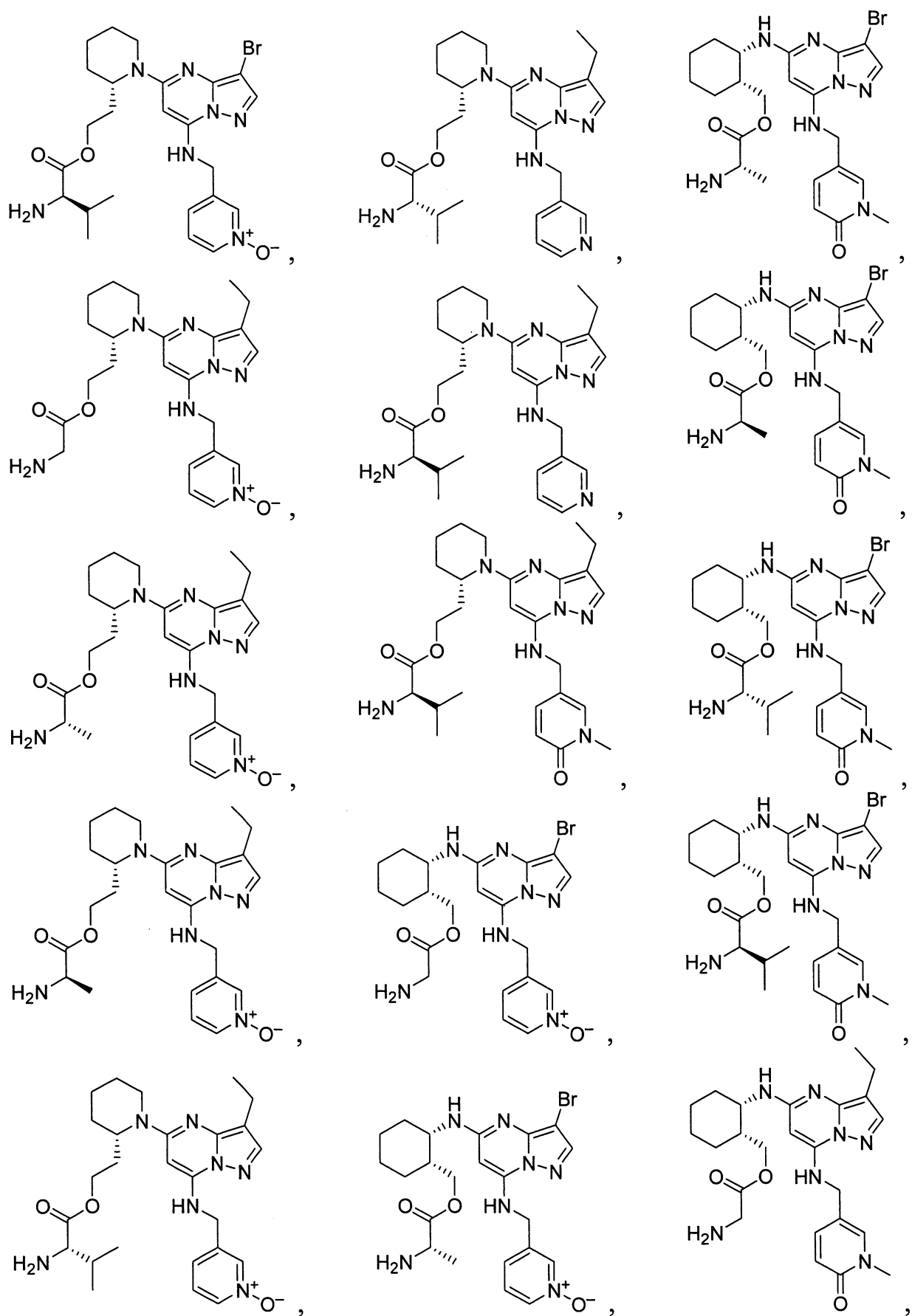
R^8 係選自由下列組成之群：H、烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$ 、

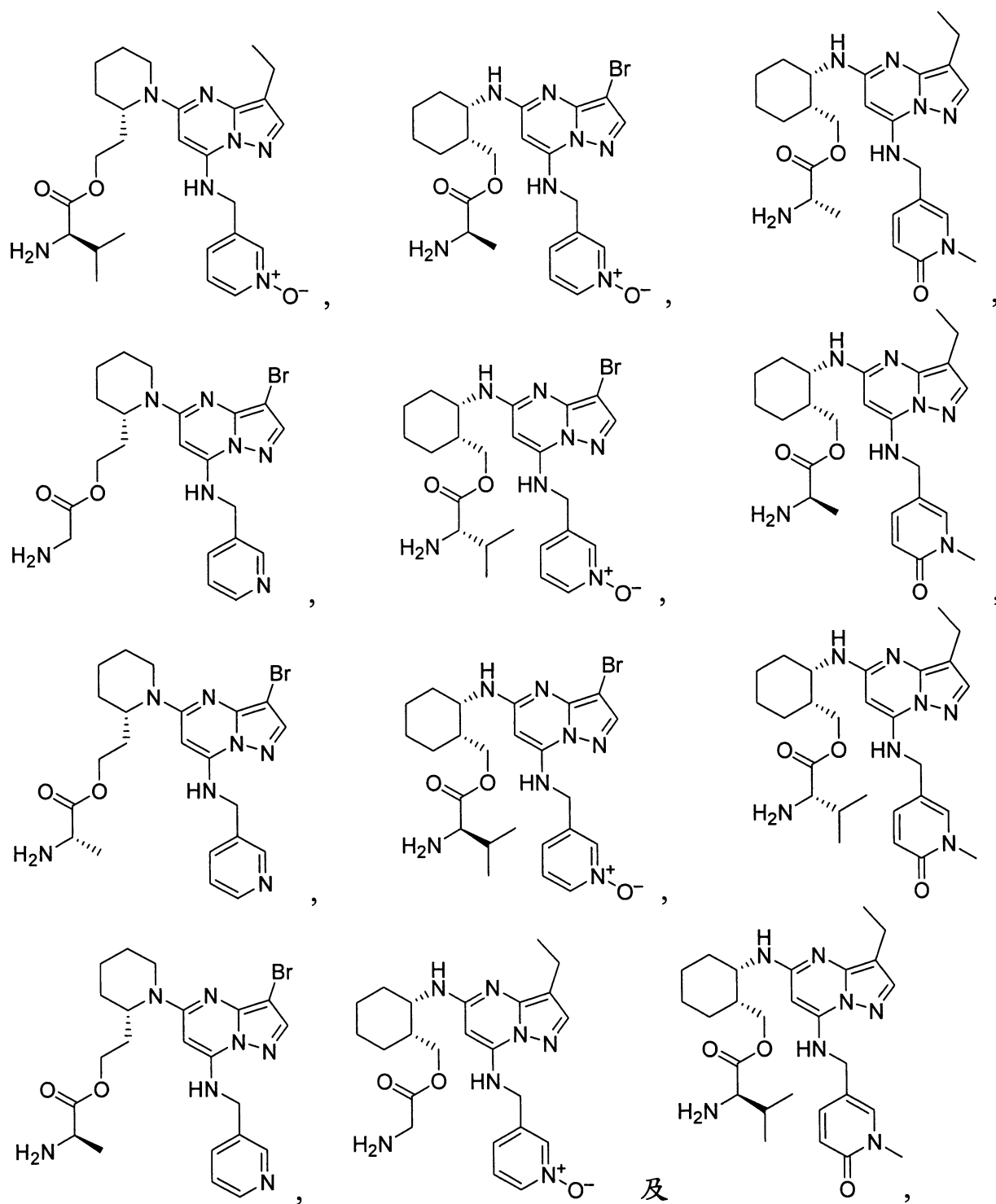


且 R^{13} 係 H 。

19. 一種化合物，其選自由下式化合物組成之群：







或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物及酯。

20. 一種至少一如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前藥之用途，其係用於製造在患者中抑制一種或多種週期素依賴性激酶之藥劑。

21. 一種至少一如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之

鹽、溶劑合物、酯或前藥之用途，其係用於製造在患者中治療與一種或多種週期素依賴性激酶有關之一種或多種疾病之藥劑。

22. 如請求項21之用途，其中該激酶係週期素依賴性激酶。

23. 如請求項22之用途，其中該週期素依賴性激酶係CDK1、CDK2或CDK9。

24. 如請求項23之用途，其中該激酶係CDK2。

25. 如請求項21之用途，其中該激酶係促細胞分裂劑活化的蛋白激酶(MAPK/ERK)。

26. 如請求項21之用途，其中該激酶係糖原合成酶激酶3(GSK3 β)。

27. 如請求項21之用途，其中該疾病係選自由下列組成之群：

膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臟癌、肝癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、頭頸、食管、膽囊、卵巢、胰腺、胃、宮頸、甲狀腺、前列腺及皮膚之癌症，包括鱗狀細胞癌；

白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、發狀細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、骨髓瘤及伯氏淋巴瘤；

急性及慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良綜合症及前骨髓細胞白血病；

纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤；

頭頸、套細胞淋巴瘤、骨髓瘤；

星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；

黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、著色性乾皮病、keratoctanthoma、甲狀腺濾泡癌及卡波西氏肉瘤。

28. 一種組合之用途，其係用來製造供治療哺乳動物中與週期素依賴性激酶有關之一種或多種疾病之藥劑，其中該組合包括(i)一定量之第一化合物，其係如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯；及(ii)一定量之至少一第二化合物，該第二化合物係抗癌劑。

29. 如請求項28之用途，其進一步包括放射治療。

30. 如請求項28之用途，其中該抗癌劑係選自由下列組成之群：細胞生長抑制劑、順鉑、多柔比星、克癌易、紫杉酚、表鬼柏毒素、伊立替康、camptostar、拓撲替康、紫杉醇、多西他賽、埃坡黴素、他莫昔芬、5-氟脲嘧啶、methoxtrexate、替莫唑胺、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778123、BMS 214662、Iressa[®]、Tarceva[®]、EGFR抗體、Gleevec[®]、甘樂能、ara-C、阿黴素、癌得星、吉西他濱、尿嘧啶氮芥、氮芥、異環磷醯胺、美法侖、苯丁酸氮芥、雙溴丙醯六氫吡嗪、三伸乙基蜜胺、三伸乙基硫磷胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲黴素、達卡巴嗪、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱、奧沙利鉑、爾可福鈣、ELOXATIN[™]、噴托他汀、長春鹼、長春新鹼、長

春地辛、博萊黴素、更生黴素、柔紅黴素、多柔比星、表柔比星、伊達比星、光輝黴素、脫氧柯福黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷、17 α -炔雌醇、已烯雌酚、辜固酮、潑尼松、氟羥甲辜酮、丙酸甲雄烷酮、辜內酯、乙酸甲地孕酮、甲基潑尼松龍、甲基辜固酮、潑尼松龍、曲安西龍、氣烯雌醚、羥基孕酮、胺魯米特、福莫司汀、乙酸甲羥孕酮、亮丙瑞林、氟利坦、托瑞米芬、戈舍瑞林、順鉑、碳鉑、羥基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋四咪唑、諾維濱、阿那曲唑、來曲唑、卡培他濱、瑞洛昔芬、屈洛昔芬、六甲基蜜胺、阿伐斯汀、赫賽汀、托西莫、維卡德、澤娃靈、三氧化二砷、希羅達、長春瑞濱、吡吩姆、Erbitux[®]、微脂體、噻替哌、六甲嘧胺、美法倫、曲司佐單抗、來羅唑、氟維司群、依西美坦、氟維司群、異環磷醯胺、利妥昔單抗、C225及坎帕斯。

31. 一種醫藥組合物，其包括治療有效量的至少一如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯以及至少一醫藥上可接受之載劑。
32. 如請求項31之醫藥組合物，其另外包括一種或多種選自由下列組成之群之抗癌劑：細胞生長抑制劑、順鉑、多柔比星、克癌易、紫杉酚、表鬼柏毒素、伊立替康、camptostar、拓撲替康、紫杉醇、多西他賽、埃坡黴素、他莫昔芬、5-氟脲嘧啶、methoxtrexate、替莫唑胺、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778123、BMS

214662、Iressa[®]、Tarceva[®]、EGFR抗體、Gleevec[®]、甘樂能、ara-C、阿黴素、癌得星、吉西他濱、尿嘧啶氮芥、氮芥、異環磷醯胺、美法侖、苯丁酸氮芥、雙溴丙醯六氫吡嗪、三伸乙基蜜胺、三伸乙基硫磷胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲黴素、達卡巴嗪、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱、奧沙利鉑、爾可福鈣、ELOXATIN[™]、噴托他汀、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、博萊黴素、更生黴素、柔紅黴素、多柔比星、表柔比星、伊達比星、光輝黴素、脫氧柯福黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷、17 α -炔雌醇、己烯雌酚、辜固酮、潑尼松、氟羧甲辜酮、丙酸甲雄烷酮、辜內酯、乙酸甲地孕酮、甲基潑尼松龍、甲基辜固酮、潑尼松龍、曲安西龍、氣烯雌醚、羥基孕酮、胺魯米特、福莫司汀、乙酸甲羧孕酮、亮丙瑞林、氟利坦、托瑞米芬、戈舍瑞林、順鉑、碳鉑、羧基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋四咪唑、諾維濱、阿那曲唑、來曲唑、卡培他濱、瑞洛昔芬、屈洛昔芬、六甲基蜜胺、阿伐斯汀、赫賽汀、托西莫、維卡德、澤娃靈、三氧化二砷、希羅達、長春瑞濱、吡吩姆、Erbitux[®]、微脂體、噻替哌、六甲嘧胺、美法侖、曲司佐單抗、來羅唑、氟維司群、依西美坦、氟維司群、異環磷醯胺、利妥昔單抗、C225及坎帕斯。

33. 一種如請求項31之醫藥組合物之用途，其係用於製造供

抑制患者中一種或多種週期素依賴性激酶之藥劑。

34. 一種組合之用途，其係用於製造供治療哺乳動物中與週期素依賴性激酶有關之一種或多種疾病之藥劑，該組合包括(i)一定量之第一化合物，其係如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯；及(ii)替莫唑胺。
35. 如請求項34之用途，其進一步包括放射治療。
36. 一種醫藥組合物，其包括：(i)治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯，及(ii)替莫唑胺。
37. 一種如請求項36之醫藥組合物用於製造供抑制患者中一種或多種激酶之藥劑之用途。
38. 如請求項37之用途，其中該激酶係週期素依賴性激酶。
39. 一種如請求項36之醫藥組合物之用途，其係用於製造供治療與激酶有關之一種或多種疾病之藥劑。
40. 一種如請求項36之醫藥組合物之用途，其係用於製造供治療癌症之藥劑。
41. 一種治療有效量之至少一如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前藥用於製造供治療癌症之藥劑之用途。
42. 如請求項41之用途，其中該癌症係選自由下列組成之群：

膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臟癌、肝癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、頭頸、食管、膽囊、卵巢、胰

腺、胃、宮頸、甲狀腺、前列腺及皮膚之癌症，包括鱗狀細胞癌；

白血病、急性淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、發狀細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、骨髓瘤及伯氏淋巴瘤；

急性及慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良綜合症及前骨髓細胞白血病；

纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤；

頭頸、套細胞淋巴瘤、骨髓瘤；

星形細胞瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤及神經鞘瘤；

黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、著色性乾皮病、keratoctanthoma、甲狀腺濾泡癌及卡波西氏肉瘤。

43. 一種組合治療癌症之用途，其中該組合包括(i)治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化合物或酯，及(ii)第二化合物，該第二化合物係抗癌劑。

44. 如請求項43之用途，其進一步包括放射治療。

45. 如請求項43之用途，其中該抗癌劑係選自由下列組成之群：細胞生長抑制劑、順鉑、多柔比星、克癌易、紫杉酚、表鬼柏毒素、伊立替康、camptostar、拓撲替康、紫杉醇、多西他賽、埃坡黴素、他莫昔芬、5-氟脲嘧啶、methotrexate、替莫唑胺、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778123、BMS 214662、Iressa[®]、

Tarceva[®]、EGFR抗體、Gleevec[®]、甘樂能、ara-C、阿黴素、癌得星、吉西他濱、尿嘧啶氮芥、氮芥、異環磷醯胺、美法侖、苯丁酸氮芥、雙溴丙醯六氫吡嗪、三伸乙基蜜胺、三伸乙基硫磷胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲黴素、達卡巴嗪、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱、奧沙利鉑、爾可福鈣、ELOXATIN[™]、噴托他汀、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、博萊黴素、更生黴素、柔紅黴素、多柔比星、表柔比星、伊達比星、光輝黴素、脫氧柯福黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷、17 α -炔雌醇、己烯雌酚、辜固酮、潑尼松、氟羥甲辜酮、丙酸甲雄烷酮、辜內酯、乙酸甲地孕酮、甲基潑尼松龍、甲基辜固酮、潑尼松龍、曲安西龍、氣烯雌醚、羥基孕酮、胺魯米特、福莫司汀、乙酸甲羥孕酮、亮丙瑞林、氟利坦、托瑞米芬、戈舍瑞林、順鉑、碳鉑、羥基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋四咪唑、諾維濱、阿那曲唑、來曲唑、卡培他濱、瑞洛昔芬、屈洛昔芬、六甲基蜜胺、阿伐斯汀、赫賽汀、托西莫、維卡德、澤娃靈、三氧化二砷、希羅達、長春瑞濱、吡吩姆、Erbix[®]、微脂體、噻替哌、六甲嘧胺、美法侖、曲司佐單抗、來羅唑、氟維司群、依西美坦、氟維司群、異環磷醯胺、利妥昔單抗、C225及坎帕斯。

46. 一種組合治療癌症之用途，其中該組合包括(i)治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑

合物、酯或前藥，及(ii)替莫唑胺。

47. 一種醫藥組合物，其包括至少一如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或酯。
48. 如請求項47之醫藥組合物，其進一步包括抗癌劑。
49. 如請求項48之醫藥組合物，其中該抗癌劑係選自由下列組成之群：細胞生長抑制劑、順鉑、多柔比星、克癌易、紫杉酚、表鬼柏毒素、伊立替康、camptostar、拓撲替康、紫杉醇、多西他賽、埃坡黴素、他莫昔芬、5-氟脲嘧啶、methotrexate、替莫唑胺、環磷醯胺、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、Iressa[®]、Tarceva[®]、EGFR抗體、Gleevec[®]、甘樂能、ara-C、阿黴素、癌得星、吉西他濱、尿嘧啶氮芥、氮芥、異環磷醯胺、美法侖、苯丁酸氮芥、雙溴丙醯六氫吡嗪、三伸乙基蜜胺、三伸乙基硫磷胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲黴素、達卡巴嗪、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱、奧沙利鉑、爾可福鈣、ELOXATIN[™]、噴托他汀、長春鹼、長春新鹼、長春地辛、博萊黴素、更生黴素、柔紅黴素、多柔比星、表柔比星、伊達比星、光輝黴素、脫氧柯福黴素、絲裂黴素-C、L-天冬醯胺酶、替尼泊苷、17 α -炔雌醇、已烯雌酚、辜固酮、潑尼松、氟羥甲辜酮、丙酸甲雄烷酮、辜內酯、乙酸甲地孕酮、甲基潑尼松龍、甲基辜固酮、潑尼松龍、曲安西龍、氣烯雌醚、羥基孕酮、胺魯米特、福莫司汀、乙酸甲羥孕酮、亮丙瑞林、氟利坦、托

瑞米芬、戈舍瑞林、順鉑、碳鉑、羥基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋四咪唑、諾維濱、阿那曲唑、來曲唑、卡培他濱、瑞洛昔芬、屈洛昔芬、六甲基蜜胺、阿伐斯汀、赫賽汀、托西莫、維卡德、澤娃靈、三氧化二砷、希羅達、長春瑞濱、吡吩姆、Eribitux[®]、微脂體、噻替哌、六甲蜜胺、美法侖、曲司佐單抗、來羅唑、氟維司群、依西美坦、氟維司群、異環磷醯胺、利妥昔單抗、C225及坎帕斯。

50. 一種至少一如請求項19之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、酯或前藥用於製造供抑制患者中一種或多種激酶之藥劑之用途。
51. 一種如請求項47之醫藥組合物用於製造供抑制患者中一種或多種激酶之藥劑之用途。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

