發明專利說明書 200528103

（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：94102152

※ 申請日期：94.1.21 ※IPC 分類：A61K 31/4162 A61K 31/4353

一、發明名稱：（中文/英文）

用於治療蛋白質激酶相關疾病之吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基-胺衍生物

PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-7-YL-AMINE DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT OF PROTEIN KINASE DEPENDENT DISEASES

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：（中文/英文）

1. 亞瑟 科隆尼卡

   CANONICA, ARTHUR

2. 華納 帝提克

   DIETIKER, WERNER

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：（中文/英文）

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：（共 6 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 古托 波德
   BOLD, GUIDO
2. 安德魯斯 芙羅夏莫
   FLOERSHEIMER, ANDREAS
3. 帕斯卡 弗瑞特
   FURET, PASCAL
4. 派翠西亞 艾巴哈
   IMBACH, PATRICIA
5. 奈素矢 敬一
   MASUYA, KEIICHI
6. 喬瑟芬 史考弗
   SCHOEPFER, JOSEPH

國　籍：（中文/英文）

1. 瑞士　SWITZERLAND
2. 德國　GERMANY
3. 法國　FRANCE
4. 瑞士　SWITZERLAND
5. 日本　JAPAN
6. 瑞士　SWITZERLAND

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；2004 年 01 月 22 日；60/538,220
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】

本發明係關於吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物在蛋白質激酶依賴性疾病之治療上或製造用於治療該疾病之醫藥組合物上之用途，吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物在該疾病治療上之使用方法，包含吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物以用於治療該疾病之醫藥製劑，新穎吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物，製造新穎吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物與醫藥製劑之方法，如上述吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物之用途或使用方法，及/或此等吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物供使用於治療動物或人類身體。

【先前技術】

吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基-胺衍生物已在文獻中被報告為苯并二氮七圜受體之配位體(例如S. Selleri等人, Bioorg. Med. Chem 7 (12), 2705-11 (1999))、促腎上腺皮質激素釋放因子之拮抗劑(EP 1097709)、血管收縮素II受體拮抗劑(例如S. Takeshi等人, Japn. Pharm. Bull. 47 (7), 928-38 (1999))、一氧化物合成酶抑制劑(JP 10101671)、止痛劑(WO 9535298)、殺真菌劑(EP 071792)或消炎劑(WO 9218504)。

吾人目前已發現吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺殘基亦可作為設計有效激酶抑制劑之模板使用。

鑒於大數目蛋白質激酶抑制劑以及許多增生性及其他蛋白質激酶相關之疾病，一直存有提供新穎化合物種類之需要，其可作為蛋白質激酶抑制劑使用，且因此用於治療相

關之疾病。

以增生疾病之可能治療藥品為觀點加以考量，所想要者係為具有許多化合物種類，各適合專一蛋白質激酶或蛋白質激酶種類，因此允許成為專一治療藥品。因此，存有一項尋求允許此種專一抑制作用之新穎化合物種類之強烈需要。

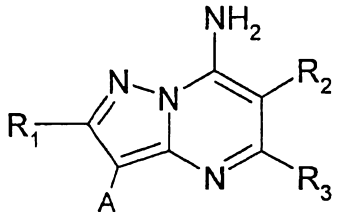
【發明內容】

本文中所述之吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺化合物種類，尤其是落在此種類內之新穎化合物，已令人驚訝地發現具有藥學上有利之性質，允許專一激酶類型或種類或組群之抑制，尤其是c-Abl、Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-1、Flt-3、KDR、Her-1、PDGFR-激酶、c-Src、RET-受體激酶、FGF-R1、FGF-R2、FGF-R3、FGF-R4、Ephrin受體激酶(例如EphB2激酶、EphB4激酶及相關Eph激酶)、酪蛋白激酶(CK-1、CK-2、G-CK)、Pak、ALK、ZAP70、Jak1、Jak2、Axl、Cdk1、cdk4、cdk5、Met、FAK、Pyk2、Syk、胰島素受體激酶、Tie-2，或激酶之構成上活化突變型(活化激酶)，譬如Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-3、FGF-R3、PDGF-受體、RET及Met。本文中所述之吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺化合物種類會進一步抑制該激酶之突變型。除了此經確立之活性以外，吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物具有優點，在於其主鏈允許多種取代型式，其係提供達成微調以與一或多種標的激酶之結合位置專一交互作用之寬廣可能性，因此開啟新遠景，並提供各種專一性程度之激酶抑制劑。鑒於此等活性，該化合物可用於治療尤其是與此

種激酶類型(尤其是所提及者)之迷行或過度活性相關之疾病。

發明詳述

於一項具體實施例中，本發明係關於式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽在蛋白質激酶依賴性疾病治療上之用途：



(I)

其中：

R_2為H；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之脂族殘基；官能基；或經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之脂族殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

R_3可為H、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之脂族殘基，官能基，或經取代或未經取代之脂族殘基，其可藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，

至少一個R_2或R_3為經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；或經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

A為H、鹵素(譬如溴基)、脂族部份基團、官能基、經取代

或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；且

R_1為H、鹵素或低碳烷基。

較佳具體實施例為根據上述之化合物或其藥學上可接受之鹽在蛋白質激酶依賴性疾病治療上之用途，

其中：

R_2為H；低碳烷基；環烷基；苄基；苯并噻吩基、被低碳烷基取代之吲哚基、視情況被低碳烷基取代之吡啶基或噻唑基；未經取代之苯基或被一或兩個取代基取代之苯基，取代基選自包括：鹵基、羥基、烷氧基、苄氧基、環烷基、胺基、乙醯胺基、低碳烷基磺醯胺及被一或兩個鹵基取代之苯磺醯胺；

R_3為H；視情況被鹵基取代之低碳烷基；苯基、吡啶基或噁唑基；

A為

(a) H；鹵基；苯并噻吩基；吡啶基；甲基六氫吡咔基苯氧基；被低碳烷基取代之吲哚基；

(b) 苯基，其係為未經取代或被一或多個取代基取代，取代基選自包括：單-、二-或三-低碳烷氧基，二低碳烷胺基，嗎福啉基，視情況被烷基二取代，

六氫吡咔基，其係被一或多個取代基取代，取代基選自包括低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷基六氫吡咔基、四氫吡咯基、二烷胺基及低碳烷醇；且

R_1為H。

蛋白質激酶依賴性疾病較佳係為依賴c-Abl、Bcr-Abl、

c-Kit、c-Raf、Flt-1、Flt-3、Her-1、KDR、PDGFR-激酶、c-Src、RET-受體激酶、FGF-R1、FGF-R2、FGF-R3、FGF-R4、Ephrin受體激酶(例如EphB2激酶、EphB4激酶及相關Eph激酶)、酪蛋白激酶(CK-1、CK-2、G-CK)、Pak、ALK、ZAP70、Jak1、Jak2、Axl、Cdk1、cdk4、cdk5、Met、FAK、Pyk2、Syk、胰島素受體激酶、Tie-2或激酶之構成上活化突變型(活化激酶)，譬如Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-3、FGF-R3、PDGF-受體、RET及Met者，與(尤其是迷行高度表現或活化)激酶依賴性疾病，或依賴激酶途徑之活化作用之疾病，或依賴任兩種或多種剛提及激酶之疾病。

蛋白質激酶依賴性疾病更佳為依賴c-Abl、Flt-3、KDR、c-Src、RET、EphB4、c-kit、cdk1、FGFR-1、c-Raf、Her-1、Ins-R或Tek者。

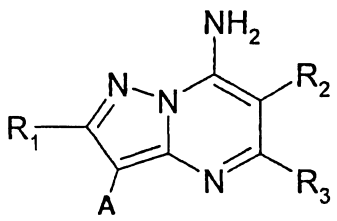
最佳情況是，欲被治療之疾病為增生疾病，較佳為良性或尤其是惡性腫瘤，更佳為腦部、腎臟、肝臟、腎上腺、膀胱、乳房、胃(尤其是胃腫瘤)、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺臟、陰道、甲狀腺之癌瘤，肉瘤、神經膠質母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌，尤其是結腸癌瘤或結腸直腸腺瘤，或頸與頭部腫瘤，表皮過度增生，尤其是牛皮癬、前列腺增生，腫瘤形成，尤其是具有上皮特性者，較佳為乳房癌，或白血病。

於進一步具體實施例中，欲被治療之疾病為藉由持續血管生成所觸發之疾病，譬如牛皮癬；卡波西氏肉瘤；再狹窄，例如血管支架所引致之再狹窄；子宮內膜組織異位形

成；克隆氏病；霍奇金(Hodgkin)氏疾病；白血病；關節炎，譬如風濕性關節炎；血管瘤；血管纖維瘤；眼睛疾病，譬如糖尿病患者之視網膜病與新血管青光眼；腎病，譬如絲球體性腎炎；糖尿病患者之腎病；惡性腎硬變；血栓形成微血管病徵候簇；移植物排斥與非炎性腎血管球病變；纖維變性疾病，譬如肝硬化；腎小球環間膜細胞增生疾病；動脈硬化；神經組織傷害。

本發明化合物亦可用於抑制氣脹導管治療後之血管再堵塞，用於血管修補，或在插入機械裝置後，用於保持血管打開，譬如血管支架，作為免疫抑制劑，作為不留傷疤傷口癒合之助劑，及用於治療老斑與接觸性皮膚炎。

於進一步具體實施例中，本發明係關於式(I)化合物：



(I)

其中：

R_2為H；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；脂族殘基；官能基；或經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或脂族殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

R_3可為H、經取代或未經取代之芳基、雜芳基、脂族殘基、官能基或脂族殘基，其可藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，

至少一個R_2或R_3為經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；或經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，且其條件是，R_2與A兩者不能夠皆為未經取代之苯基；

A為H、鹵素(譬如溴基)、脂族部份基團、官能基、經取代或未經取代之芳基或雜芳基；且

R_1為H、鹵素或低碳烷基，

或其藥學上可接受之鹽。

較佳具體實施例為根據上文之化合物，其中：

R_2為H；低碳烷基；環烷基；苄基；苯并噻吩基、被低碳烷基取代之吲哚基、視情況被低碳烷基取代之吡啶基或噻唑基；未經取代之苯基或被一或兩個取代基取代之苯基，取代基選自包括；鹵基、羥基、烷氧基、苄氧基、環烷基、胺基、乙醯胺基、低碳烷基磺醯胺及被一或兩個鹵基取代之苯磺醯胺；

R_3為H；視情況被鹵基取代之低碳烷基；苯基、吡啶基或噁唑基；

A為

(a)H；鹵基；苯并噻吩基；吡啶基；甲基六氫吡咔基苯氧基；被低碳烷基取代之吲哚基；

(b)苯基，其係為未經取代或被一或多個取代基取代，取代基選自包括；單-、二-或三-低碳烷氧基，二低碳烷胺基，嗎福啉基，視情況被烷基二取代，

六氫吡呯基，其係被一或多個取代基取代，取代基選自包括低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷基六氫吡呯基、四氫吡咯基、二烷胺基及低碳烷醇；且

R_1為H；

且其條件是，R_2與A兩者不能夠皆為未經取代之苯基。

化合物最佳係選自包括：

3-{7-胺基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基1-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-酚；

6-(3-甲氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氯苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-6-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-6-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-5-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

N-{4-[7-胺基-3-(4-二甲胺基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-苯基}-2,3-二氯-苯磺醯胺；

4-氯-苯磺酸4-[7-胺基-3-(4-二甲胺基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-苯酯；

6-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-3-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-6-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-溴苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-溴苯基)-5-甲基-3-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(2,6-二氯-苯基)-3-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-(3-甲氧基-苯基)-6-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-溴基-5-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-苯并[b]噻吩-3-基-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-(4-溴苯基)-5-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-6-噻吩-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-苯并[b]噻吩-3-基-6-(3-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-苯并-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-甲氧基-苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑

并 [1,5-a]嘧 啶 -7-基 胺 ；

6-(1-甲 基 -1H-吲 哚 -3-基)-3-[4-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -7-基 胺 ；

6-(4-甲 氧 基 -苯 基)-3-[4-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -7-基 胺 ；

6-(2-甲 氧 基 -苯 基)-3-[4-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -7-基 胺 ；

6-(3-甲 氧 基 -苯 基)-3-吡 啶 -3-基 -吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -7-基 胺 ；

3-{7-胺 基 -3-[3-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -6-基 }-酚 ；

6-(3-苄 氧 基 -苯 基)-3-[2-甲 氧 基 -5-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -7-基 胺 ；

3-{7-胺 基 -3-[2-甲 氧 基 -5-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -6-基 }-酚 ；

6-(2-苄 氧 基 -苯 基)-3-[4-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -7-基 胺 ；

2-{7-胺 基 -3-[4-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -6-基 }-酚 ；

6-(4-苄 氧 基 -苯 基)-3-[4-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -7-基 胺 ；

4-{7-胺 基 -3-[4-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -6-基 }-酚 ；

6-(2-苄 氧 基 -苯 基)-3-[3-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -7-基 胺 ；

2-{7-胺基-3-[3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(4-苄氧基-苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

4-{7-胺基-3-[3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(2-苄氧基-苯基)-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

2-{7-胺基-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(4-苄氧基-苯基)-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

4-{7-胺基-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-[1-甲基-1H-吲哚-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[7-胺基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-酚；

3-[7-胺基-3-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-酚；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-(2-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[7-胺基-3-(2-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-酚；

3-[3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-6-噻吩-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-(2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-6-噻吩-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-胺基-苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-胺基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(2-胺基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-6-(4-甲基-噻唑-2-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-苯并[b]噻吩-3-基-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-苯并[b]噻吩-3-基-3-[4-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-(3-甲氧基-苯基)-6-噻吩-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-(3-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[7-胺基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-酚；

(4-{7-胺基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-苯基)-胺甲基酸乙酯；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-{7-胺基-3-[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(2-氯苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(2-氯苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-{3-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡哄-1-基]-苯基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯基-4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯基-4-氟苯基)-5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-溴苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-溴-苄基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-溴苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-(3-嗎福啉-4-基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[3-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

2-(4-{3-[7-胺基-6-(3-氯苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡啡-1-基)-乙醇；

6-苄基-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-氟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯基-4-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯基-4-氟苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

2-(4-{3-[7-胺基-6-(4-氟苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡啡-1-基)-乙醇；

6-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3,4-二氟-苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

2-(4-{3-[7-胺基-6-(3-氯基-4-氟苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡啡-1-基)-乙醇；

2-(4-{3-[7-胺基-6-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡啡-1-基)-乙醇；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-[3-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[3-(4-二乙胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[3-(4-二乙胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-6-(4-氟苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-4-氧基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-1,4-二氧基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[3-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-[7-胺基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-吡啶-2-醇；

6-苄基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；及

3-(3,4-二甲氧基-苯基)-6-(3-氟-苄基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺。

又另一項具體實施例為根據上文之化合物在醫藥組合物製備上之用途。

又另一項具體實施例為醫藥組合物，其包含根據上文之化合物。

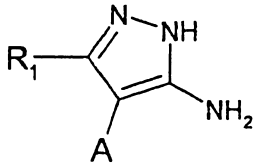
此醫藥組合物較佳係包含根據上文之化合物及可接受之醫藥載劑。

於另一項具體實施例中，其係提供根據上文之化合物在醫藥組合物製備上之用途，該組合物係用於治療激酶依賴性疾病。

進一步具體實施例為製備根據上文化合物之方法，其包括：

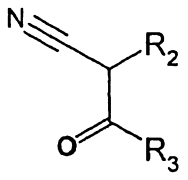
(a)使腈，$A\text{-}CH_2\text{-}C{\equiv}N$，與甲酸乙酯，於有機溶劑存在下反應，以形成經取代之3-酮基-丙腈，

(b)使步驟(a)之經取代3-酮基-丙腈與肼單水合物，在有機溶劑中縮合，以形成式(III)2H-吡唑-3-基胺：



III

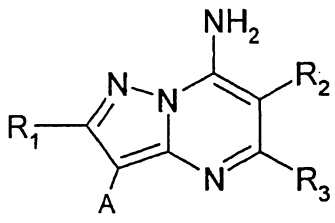
(c)使經取代之腈，於乙醇化物與甲酸乙酯存在下甲醯化，以製備式(II)3-酮基-丙腈：



(II)

(d)使式(II)3-酮基-丙腈與式(III)2H-吡唑-3-基胺類，於有機溶劑存在下縮合，以形成式(I)化合物。

本發明係特別關於式(I)吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺化合物：



(I)

其中：

R_2為H；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之脂族殘基；官能基；或經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之脂族殘基，其係藉由一個連接基或原子連接

至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

R_3為H、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之脂族殘基，官能基，或脂族殘基，其可藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，

至少一個R_2或R_3為經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；或經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

A為H、鹵素(譬如溴基)、脂族部份基團、官能基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；且

R_1為H、鹵素或低碳烷基，

或其藥學上可接受之鹽，

其係用於治療蛋白質激酶(尤其是酪胺酸蛋白質激酶)依賴性疾病，或製造用於治療該疾病之醫藥組合物，式(I)化合物在該疾病治療上之使用方法，或包含式(I)化合物以用於治療該疾病之醫藥製劑。

本發明尤其是關於式(I)化合物，其中R_2為H；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之脂族殘基；官能基；或經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之脂族殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

R_3為H、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之

雜芳基、經取代或未經取代之脂族殘基，官能基，或脂族殘基，其可藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，

至少一個R_2或R_3為經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；或經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，且其條件是，R_2與A兩者不能夠皆為未經取代之苯基；

A為H、鹵素(譬如溴基)、脂族部份基團、官能基、經取代或未經取代之芳基或雜芳基；且

R_1為H、鹵素或低碳烷基，或其藥學上可接受之鹽，

其係用於治療蛋白質激酶(尤其是酪胺酸蛋白質激酶)依賴性疾病，或製造用於治療該疾病之醫藥組合物，式(I)化合物在該疾病治療上之使用方法，包含式(I)化合物以用於治療該疾病之醫藥製劑，用於治療該疾病之式(I)化合物。

本發明亦關於一種治療激酶依賴性疾病之方法，其包括對溫血動物尤其是人類投予式(I)吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺化合物。本發明亦關於包含式(I)吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺化合物之醫藥製劑，其尤其是用於治療激酶依賴性疾病，新穎式(I)吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺化合物，製造式(I)吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺化合物之方法，及用於其製造之新穎起始物質與中間物。本發明亦關於式1化合物在醫藥製劑製造上之用途，該藥劑係用於治療激酶依賴性疾病。

於前文與後文使用之一般術語，在此揭示內容之內文

中，較佳係具有下述意義，除非另有指明：

"芳基"為具有6至14個碳原子之芳族基團，尤其是苯基、萘基、茚基、蒽基或蔥基，且為未經取代，或被一或多個較佳為一或兩個取代基取代，其中取代基係選自下文所定義之任何官能基，並包括：低碳鹵基、烷基、經取代之烷基，鹵基低碳烷基，例如三氟甲基，低碳烯基、低碳炔基、低碳烷醯基、低碳烷氧基、羥基、另一個芳基、經醚化或酯化之羥基、胺基、單-或二-取代之胺基、胺基低碳烷基、胺基低碳烷氧基；乙醯胺基；甲脒基、鹵素、硝基、氰基、氰基低碳烷基、羧基，經酯化之羧基，尤其是低碳烷氧基羰基，例如甲氧羰基、正-丙氧羰基或異丙氧羰基，烷醯基、苯甲醯基、胺甲醯基、N-單-或N,N-二取代之胺甲醯基、胺基甲酸酯類、烷基胺甲基酸酯類、甲脒基、胍基、脲、脲基、巯基、磺酸基、低碳烷硫基、磺醯胺基、磺醯胺、苯并磺醯胺、磺酸酯、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基、苯硫基、苯基低碳烷硫基、烷基苯基硫基、低碳烷基亞磺醯基、苯亞磺醯基、苯基低碳烷基亞磺醯基、烷基苯基亞磺醯基、低碳烷磺醯基、苯磺醯基、苯基低碳烷基磺醯基、烷基苯基磺醯基、鹵素低碳烷基巯基，鹵素低碳烷基磺醯基，譬如尤其是三氟甲烷磺醯基，二羥基硼(-$B(OH)_2$)、雜環基及在環之相鄰C-原子處結合之低碳次烷基二氧基，譬如亞甲二氧基，膦酸基(-$P(=O)(OH)_2$)、羥基低碳烷氧基磷醯基或二低碳烷氧基磷醯基、胺甲醯基、單-或二-低碳烷基胺甲醯基、單-或二-(羥基低碳烷基)-胺甲醯基或-NR_4R_5，其中R_4與

R_5可為相同或不同，且係獨立為H；低碳烷基(例如甲基、乙基或丙基)；或R_4與R_5和N原子一起形成3-至8-員雜環，含有1-4個氮、氧或硫原子(例如六氫吡咔基、低碳烷基-六氫吡咔基、一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基、二氫咪唑基)。

芳基更佳為苯基，其係為無論是未經取代或獨立地被一或兩個取代基取代，取代基選自促溶基團，選自包括：鹵基(譬如Cl、Br或F)；羥基；低碳烷基(譬如C_1-C_3低碳烷基或甲基)；芳基(譬如苯基或苄基)；胺基；胺基低碳烷基(譬如二甲胺基)；乙醯胺基；胺基低碳烷氧基(譬如乙氧基胺)；經取代之低碳烷基(譬如氟乙基)；烷氧基(譬如甲氧基或苄氧基，其中苄基環可為經取代或未經取代，譬如3,4-二氯苄氧基)；磺醯胺基；經取代或未經取代之磺醯胺(譬如苯并磺醯胺、氯苯磺醯胺或2,3-二氯苯磺醯胺)；經取代或未經取代之磺酸酯(譬如氯苯基磺酸酯)；經取代之脲(譬如3-三氟-甲基-苯基脲或4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯基-脲)；烷基胺甲基酸酯或胺基甲酸酯類(譬如N-苯基-胺基甲酸乙酯)或$-NR_4R_5$，其中R_4與R_5可為相同或不同，且係獨立為H；低碳烷基(例如甲基、乙基或丙基)；或R_4與R_5和N原子一起形成3-至8-員雜環，含有1-4個氮、氧或硫原子(例如六氫吡咔基、低碳烷基-六氫吡咔基、吡啶基、吲哚基、硫苯基、噻唑基、嗎福啉基、N-甲基六氫吡咔基、苯并硫苯基、一氮四圜基、四氫吡咯基、六氫吡啶基或二氫咪唑基)，其中當R_4與R_5和N一起形成雜環時，該環可被1、2或更多個本文中所述之任

何取代基取代，較佳為六氫吡咔基、四氫吡咯基，烷基，譬如甲基，或羥烷基，譬如羥乙基。藉由R_4與R_5和N一起形成之雜環，其實例包括嗎福啉基，其可為未經取代，或被甲基或二甲基取代；六氫吡咔基，其可為未經取代，或被1、2或3個取代基取代，較佳為甲基、氧基或乙醇；或六氫吡啶基，其可為未經取代，或被1、2或3個取代基取代，較佳為四氫吡咯基、胺、烷基胺、甲胺、二烷基胺、二甲胺或二乙胺；

雜芳基較佳為單環狀，但可為雙或三環狀，且包含3-24個，較佳為4-16個環原子，其中至少一或多個，較佳為一至四個環碳係被選自O、N或S之雜原子置換。雜芳基較佳係選自吡啶基、吲哚基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、硫苯基、苯并硫苯基、2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吲唑基、嘌呤基、吡咔基、嗒咔基、4H-喹咔基、異喹啉基、喹啉基、呔咔基、啶啶基、喹噁基、喹唑啉基、喹啉、吲咔基、3H-吲哚基、異吲哚基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、四唑基、呋呫基及苯并[d]吡唑。

雜芳基更佳係選自包括吡啶基、吲哚基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、硫苯基或苯并硫苯基。

雜芳基可為未經取代，或被一或多個取代基取代，取代基選自上文被定義為芳基之取代基之基團，最佳係被羥基、鹵素，低碳烷基，譬如甲基，或低碳烷氧基，譬如甲氧基或乙氧基取代。

於本文中使用之脂族，係指任何非芳族碳為基礎之殘基。脂族殘基之實例，包括經取代或未經取代之烷基、環烷基、烯基及炔基。烷基包括低碳烷基，較佳為具有至高7個碳原子之烷基，較佳為1至(且包含)5個，且為線性或分枝狀；低碳烷基較佳為戊基，譬如正-戊基，丁基，譬如正-丁基、第二-丁基、異丁基、第三-丁基，丙基，譬如正-丙基或異丙基，乙基或甲基。低碳烷基較佳為甲基、丙基或第三-丁基。環烷基較佳為環戊基、環己基或環庚基，且可為未經取代，或被一或多個，尤其是一或兩個取代基取代，取代基選自上文被定義為芳基之取代基之基團，最佳係被低碳烷基，譬如甲基，低碳烷氧基，譬如甲氧基或乙氧基，或羥基取代。烯基與炔基較佳係具有至高7個碳原子，較佳為1至(且包含)5個，且可為線性或分枝狀。烷基、環烷基、烯基及炔基可為經取代或未經取代，且當經取代時，可具有至高3個取代基，包括另一個烷基、環烷基、烯基、炔基、上文關於芳基所定義之任何取代基或下文所定義之任何官能基。

鹵基或鹵素較佳為氟基、氯基、溴基或碘基，最佳為氟基、氯基或溴基。

於本文中使用之"連接原子或基團"一詞，包括烷基(譬如-CH_2-)；氧基-O-；酮基-CO-；硫基-S-；磺醯基-SO_2-；亞碸類-SO-；胺類-NH-或-NR-；羧酸；醇；酯類(-COO-)；醯胺類(-CONR-、-CONHR'-)；磺醯胺類(-SO_2NH-、-SO_2NR'-)；碸類(-SO_2-)；亞碸類(-SO-)；胺基-；脲類(-NH-CO-NH-、-NR-CO-NH-、

-NH-CO-NR- 、 -NR-CO-NR-)；醚類(-O-)；胺基甲酸酯類(-NH-CO-O- 、 -NR-CO-O-)；或逆醯胺類、磺醯胺類及酯類(-NH-CO- 、 -NR-CO- 、 -NH-SO_2- 、 -NR-SO_2- 、 -OOC-)。

於本文中使用之"官能基"一詞，包括：羧酸；羥基；鹵素；氰基(-CN)；醚類(-OR)；酮類(-CO-R)；酯類(-COOR)；醯胺類(-$CONH_2$ 、 -CONHR- 、 CONRR')；硫醚類(-SR)；磺醯胺類(-SO_2NH_2、-SO_2NHR、-SO_2NRR')；碸類(-SO_2-R)；亞碸類(-SO-R)；胺類(-NHR 、 NR'R)；脲類(-NH-CO-NH_2 、 -NH-CO-NHR)；醚類(-O-R)；鹵素；胺基甲酸酯類(-NH-CO-OR)；醛官能基(-CHO)；接著，亦為逆醯胺類；磺醯胺類及酯類(-NH-CO-R 、 -NH-SO_2-R 、 -OOC-R)；R與R'為相同或不同，且可為H，或為如上文定義之任何脂族、芳基或雜芳基部份基團。

在複數形式被使用於化合物、鹽、醫藥製劑、疾病等之情況下，其亦意謂單一化合物、鹽或其類似物。鹽類尤其是式I化合物之藥學上可接受鹽。此種鹽例如較佳係與有機或無機酸，製自具有鹼性氮原子之式(I)化合物，成為酸加成鹽，尤其是藥學上可接受之鹽。適當無機酸為例如鹵酸，譬如鹽酸，硫酸或磷酸。適當有機酸類為例如羧酸、膦酸、磺酸或胺基磺酸，例如醋酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二烷酸、乙醇酸、乳酸、反丁烯二酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸，胺基酸，譬如麩胺酸或天門冬胺酸，順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、甲基順丁烯二酸、環己烷羧酸、金剛烷羧酸、苯甲酸、柳酸、4-胺基柳酸、鄰苯二甲酸、苯基醋酸、苯乙醇酸、桂

皮酸、甲烷-或乙烷-磺酸、2-羥基乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘-二磺酸、2-, 3-或4-甲苯磺酸、甲基硫酸、硫酸乙基酯酸、十二基硫酸、N-環己基胺基磺酸，N-甲基-、N-乙基-或N-丙基-胺基磺酸，或其他有機質子酸，譬如抗壞血酸。

於帶負電荷基團存在下，譬如羧基或磺酸基，鹽類亦可以鹼形成，例如金屬或銨鹽，譬如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，或與氨或適當有機胺類之銨鹽，該胺類譬如三級單胺類，例如三乙基胺或三(2-羥乙基)胺，或雜環族鹼類，例如N-乙基-六氫吡啶或N,N'-二甲基六氫吡呯。

當鹼性基團與酸基存在於相同分子中時，式(I)化合物亦可形成內鹽。

為達單離或純化目的，亦可使用藥學上無法接受之鹽，例如苦味酸鹽或過氯酸鹽。對於治療用途，僅採用藥學上可接受之鹽或自由態化合物(在可以醫藥製劑形式應用之情況下)，且因此，此等為較佳。

鑒於呈自由態形式與呈其鹽形式之化合物間之密切關係，包括可例如在化合物、互變異構物或互變異構混合物及其鹽之純化或確認時作為中間物使用之鹽，故對於前文與後文之化合物，尤其是式I化合物之任何指稱，應明瞭係亦指此等化合物尤其是式I化合物之相應互變異構物，此等化合物尤其是式I化合物之互變異構混合物，或任何此等之鹽，按適當與權宜方式，且若未另外提及。

在提及"化合物...，其互變異構物；或其鹽"或其類似物之情況下，此係意謂"化合物...，其互變異構物，或該化合物或互變異構物之鹽"。

任何不對稱碳原子可以(R)-、(S)-或(R,S)-組態存在，較佳係呈(R)-或(S)-組態。在環上，於具有飽和鍵結之原子上之取代基，若可能，可以順式-(=Z-)或反式(=E-)形成存在。因此，化合物可以異構物之混合物，或較佳係以純異構物，較佳係以對掌異構物純非對映異構物或純對掌異構物存在。

本發明亦關於式(I)化合物之前體藥物，其會於活體內以轉變成式(I)化合物本身。因此，對式(I)化合物之任何指稱，應明瞭係亦指式(I)化合物之相應前體藥物，按適當與權宜方式。

式(I)化合物具有有價值之藥理學性質，且可用於治療激酶依賴性疾病，例如作為治療增生疾病之藥物。"酪胺酸蛋白質激酶依賴性疾病之治療"一詞，係指該疾病，尤其是下述疾病之預防或較佳為治療(包括舒減及/或治癒)處理。

在隨後提及"使用"一詞之情況下，這包括任一或多項下述本發明具體實施例，個別為：於治療(尤其是酪胺酸)蛋白質激酶依賴性疾病上之用途，製造用於治療該疾病之醫藥組合物之用途，吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物在該疾病治療上之使用方法，包含吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物以用於治療該疾病之醫藥製劑，及吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物供使用於治療該疾病，按適當與權宜方式，若未另外

述及時。特定言之，待治療且因此對式(I)化合物之*使用*為較佳之疾病，係選自下文所提及(尤其是酪胺酸)蛋白質激酶依賴性("依賴性"亦意謂"所支持"，而不僅是"只依賴")疾病，尤其是相應增生疾病，更尤其是依賴c-Abl、Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-1、Flt-3、KDR、Her-1、PDGFR-激酶、c-Src、RET-受體激酶、FGF-R1、FGF-R2、FGF-R3、FGF-R4、Ephrin受體激酶(例如EphB2激酶、EphB4激酶及相關Eph激酶)、酪蛋白激酶(CK-1、CK-2、G-CK)、Pak、ALK、ZAP70、Jak1、Jak2、Axl、Cdkl、cdk4、cdk5、Met、FAK、Pyk2、Syk、胰島素受體激酶、Tie-2，或激酶之構成上活化突變型(活化激酶)譬如Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-3、FGF-R3、PDGF-受體、RET及Met(後文"該激酶")之疾病，因此可使用於治療激酶依賴性疾病，尤其是依賴該激酶之疾病，與(尤其是迷行高度表現或構成上活化)該激酶依賴性疾病，或依賴該激酶途徑之活化作用或兩種或多種所述激酶之任何組合之疾病。

最佳者係為式(I)化合物用於治療依賴c-abl、Flt-3、KDR、c-Src、RET、EphB4、c-kit、cdk1、FGFR-1、c-raf、Her-1、Ins-R及Tek疾病之用途，及式(I)化合物作為c-abl、Flt-3、KDR、c-Src、RET、EphB4、c-kit、FGFR-1、c-raf、cdk1、Her-1、Ins-R及Tek抑制劑之用途。

亦有實驗証實式(I)化合物於活體內之抗腫瘤活性。

式(I)化合物具有有價值之藥理學性質，且可用於治療蛋白質激酶依賴性疾病，例如作為治療增生疾病之藥物。

RET之抑制係按下述度量：桿狀病毒供應載體pFB-GSTX3

係用以產生重組桿狀病毒，其係表現人類RET-Men2A之內細胞質激酶功能部位之胺基酸區域658-1072 (Swiss prot編號Q9BTB0)(其係相應於RET之野生型激酶功能部位(wtRET))，與RET-Men2B，其係藉由活化作用圈環M918T之活化突變而與wtRET不同。wtRET與RET-Men2B之細胞質功能部位之編碼順序，係藉由PCR，自質粒pBABEpuro RET-Men2A與pBABEpuro RET-Men2A放大。經放大之DNA片段與pFB-GSTX3載體係藉由以Sall與Kpnl消化，造成可對連接相容。此等DNA片段之連接，會個別造成桿狀病毒供體質粒pFB-GX3-RET-Men2A與pFB-GX3-RET-Men2B。

病毒之製造：使含有激酶功能部位之轉移載體轉染至DH10Bac細胞系(GIBCO)中，並覆蓋於選擇性瓊脂板上。未具有融合順序插入病毒基因組(被細菌攜帶)中之菌落為藍色。選取單一白色菌落，並藉由標準質粒純化程序，將病毒DNA (bacmid)自細菌單離。然後，使用Cellfectin試劑，以病毒DNA使Sf9細胞或Sf21(美國培養物類型收集處)細胞轉移感染在25平方公分燒瓶中。

Sf9細胞中之小規模蛋白質表現之測定：從已轉染之細胞培養物收集含病毒培養基，並用於感染，以增加其滴定度。兩次感染後所獲得之含病毒培養基係用於大規模蛋白質表現。關於大規模蛋白質表現，係將100平方公分圓形組織培養板以5 x 10^7個細胞/板接種，且被1毫升含病毒培養基(大約5 MOI)感染。3天後，將細胞刮離板，並於500 rpm下離心5分鐘。使得自10-20個100平方公分板之細胞丸粒再懸浮於

50 毫升冰冷溶胞緩衝劑 (25 mM tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF) 中。將細胞於冰上攪拌 15 分鐘，接著在 5,000 rpm 下離心 20 分鐘。

*GST-標記蛋白質之純化：*將已離心之細胞溶胞產物裝填至 2 毫升谷胱甘肽 - 瓊脂糖管柱 (Pharmacia) 上，並以 10 毫升 25 mM tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl 洗滌 3x。然後，藉由施用 10 次 (各 1 毫升) 25 mM tris-HCl, pH 7.5, 10 mM 已還原之谷胱甘肽 , 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% 甘油，溶離該 GST-標記之蛋白質，並儲存於 -70℃ 下。

*酵素活性之度量：*使用已純化 GST-wtRET 或 GST-RET-Men2B 蛋白質之任一種之酪胺酸蛋白質激酶檢測，係在含有 15 毫微克無論是 GST-wtRET 或 GST-RET-Men2B 蛋白質 , 20 mM tris-HCl, pH 7.5, 1 mM MnCl2, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 3 微克 / 毫升聚 (Glu,Tyr) 4： 1, 1% DMSO, 2.0 μM ATP (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 μCi) 之最後體積 30 微升中進行。活性係於抑制劑存在或不存在下，經由度量 ^{33}P 自 [γ^{33}P] ATP 之併入聚 (Glu,Tyr) 4： 1 中進行檢測。檢測係於環境溫度及下述條件下，在 96- 井板中進行 15 分鐘，並藉由添加 20 微升 125 mM EDTA 終止。接著，將 40 微升反應混合物轉移至預先以甲醇浸泡 5 分鐘，以水沖洗，然後以 0.5% H_3PO_4 浸泡 5 分鐘之 Immobilon-PVDF 膜 (Millipore) 上，並裝載在具有已切斷真空來源之真空歧管上。在點加所有試樣後，連接真空，並將各井以 200 微升 0.5% H_3PO_4 沖洗。移除薄膜，並於振盪器上，以 1.0% H_3PO_4 洗滌 4x，以乙醇洗滌一次。於環境溫度下乾燥，裝載在 Packard TopCount 96-井框

中，及添加10微升/井Microscint TM (Packard)後，計數薄膜。IC_{50}值係藉由各化合物重複在4種濃度(通常為0.01、0.1、1及10 μM)下之百分比抑制之線性回歸分析加以計算。一個蛋白質激酶活性單位係被定義為37℃下1毫微莫耳^{33}P ATP從[γ^{33}P] ATP被轉移至受質蛋白質/分鐘/毫克蛋白質。

IC_{50}計算值

輸入3 x 4微升停止檢測，於Immobilon薄膜上，未洗滌

背景(3個井)　　檢測，以H_2O代替酵素

正對照組(4個井)　　3% DMSO代替化合物

浴液對照組(1個井)　　無反應混合物

IC_{50}值係藉由各化合物在4種濃度(通常3-或10倍稀釋系列，在10 μM下開始)下之百分比抑制之對數回歸分析計算而得。

於各項實驗中，藉由參考化合物之實際抑制係用於使IC_{50}值正規化至參考抑制劑平均值之基準：

已正規化之IC_{50}=經度量之IC_{50}平均參考IC_{50}/經度量之參考IC_{50}

實例：在實驗中參考抑制劑為0.4 μM，平均為0.3 μM

在實驗中待測化合物為1.0 μM，正規化：0.3/0.4=0.75 μM

例如，星形孢素或合成星形孢素衍生物係作為參考化合物使用。

使用此擬案，已發現式(I)化合物顯示對RET抑制之IC_{50}值在0.005-100 μM之範圍內，較佳係在0.01-2 μM之範圍內。

本發明化合物作為c-Abl蛋白質-酪胺酸激酶活性抑制劑之功效，可按下述証實：活體外酵素檢測係在96-井板中以過濾結合檢測進行，如由Geissler等人，在Cancer Res. 1992；52：4492-4498中所述，具有下述修正。使c-Abl之His標記之激酶功能部位無性繁殖，並表現在桿狀病毒/Sf9系統中，如由Bhat等人在J. Biol. Chem. 1997；272：16170-16175中所述。使37 kD蛋白質(c-Abl激酶)藉由兩步驟程序，在鈷金屬螯合物管柱上，接著在陰離子交換管柱上純化，具有產率為1-2毫克/升Sf9細胞(Bhat等人，引用之參考資料)。當在柯麥西(Coomassie)藍色染色之後，藉由SDS-PAGE判斷時，c-Abl激酶之純度為>90%。此檢測含有(總體積30微升)：c-Abl激酶(50毫微克)，20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 10 μM Na_3VO_4, 1 mM DTT及0.06 μCi/檢測[γ^{33}P]-ATP (5 μM ATP)，使用30微克/毫升聚Ala,Glu,Lys,Tyr-6：2：5：1 (Poly-AEKY, Sigma P1152)，於1% DMSO存在下。

藉由添加10微升250 mM EDTA使反應終止，並將30微升反應混合物轉移至預先以甲醇浸泡5分鐘，以水沖洗，然後以0.5% H_3PO_4浸泡5分鐘之Immobilon-PVDF薄膜(Millipore, Bedford, MA, USA)上，並裝載在具有已切斷真空來源之真空歧管上。在點加所有試樣後，連接真空，並以200微升0.5% H_3PO_4沖洗各井。移除薄膜，並於振盪器上，以0.5% H_3PO_4洗滌(4次)，及以乙醇洗滌一次。於環境溫度下乾燥，裝載在Packard TopCount 96-井框中，及添加10微升/井Microscint TM (Packard)後，計數薄膜。使用此試驗系統，式I化合物顯示

抑制c-Abl抑制作用之IC_{50}值在0.002至100 μM之範圍內，通常在0.002與5 μM之間。

本發明化合物作為KDR蛋白質酪胺酸激酶活性抑制劑之功效可按下述証實：VEGF所引致受體自磷醯化作用之抑制，可在細胞中，以進一步活體外實驗確認，該細胞譬如經轉染之CHO細胞，其係持久地表現人類VEGF-R2受體(KDR)，將其接種在6-井細胞培養板中之完全培養基(具有10%牛胎兒血清＝FCS)內，並於37℃及5% CO_2下培養，直到其顯示約80%匯合為止。然後，將欲被測試之化合物稀釋在培養基(未具有FCS，具有0.1%牛血清白蛋白)中，並添加至細胞中(對照組包含未具有待測化合物之培養基)。於37℃下培養兩小時後，添加重組VEGF；最後VEGF濃度為20毫微克/毫升。於37℃下再培養五分鐘後，將細胞以冰冷PBS(磷酸鹽緩衝之鹽水)洗滌兩次，並立即溶解在每井100微升溶胞緩衝劑中。接著，使溶胞產物離心，以移除細胞核，並使用市購蛋白質檢測(BIORAD)，測定上層清液之蛋白質濃度。然後，溶胞產物可無論是立即使用，或若必要，儲存於-20℃下。

進行夾層ELISA，以度量VEGF-R2磷醯化作用：將對VEGF-R2之單株抗體(例如Mab 1495.12.14；ProQinase, Freiburg, Germany)固定於黑色ELISA板(OptiPlateTM HTRF-96，得自Packard)上。然後，洗滌板，並使殘留自由態蛋白質結合位置，在具有Tween 20®(聚氧化乙烯(20)-花楸聚糖單月桂酸酯, ICI/Uniquema)之磷酸鹽緩衝鹽水(PBST)中，以3% TopBlock®

(Juro, 目錄 # TB232010) 飽和。接著，使細胞溶胞產物 (每井 20 微克蛋白質) 於 4℃ 下，在此等板中，和已與鹼性磷酸酶偶合之抗磷酸酪胺酸抗體 (PY20：AP，得自 Zymed) 一起培養過夜。再一次洗滌板，然後，使用發光 AP 受質 (CDP-Star, 立即可用，具有祖母綠 II；Applied Biosystems)，証實抗磷酸酪胺酸抗體之結合至經捕獲磷醯基化受體。發光係在 Packard TopCount 微板閃爍計數器中度量。在正對照組 (以 VEGF 刺激) 與負對照組 (未以 VEGF 刺激) 信號間之差異，係相應於 VEGF 所引致之 VEGF-R2 磷醯化作用 (= 100%)。受測試物質之活性係被計算為 VEGF 所引致之 VEGF-R2 磷醯化作用之抑制百分比，其中引致一半最大抑制之物質濃度，係被定義為 IC_{50} (對於 50% 抑制作用之抑制劑量)。此處式 I 化合物顯示對 KDR 抑制之 IC_{50} 在 0.005 至 20 μM 之範圍內，較佳係在 0.005 與 1 μM 之間。

Flt3 激酶抑制係按下述測定：桿狀病毒供應載體 pFbacG01 (GIBCO) 係用以產生重組桿狀病毒，其係表現人類 Flt-3 之細胞質激酶功能部位之胺基酸區域胺基酸 563-993。使 Flt-3 之細胞質功能部位之編碼順序，藉由 PCR，自人類 c-DNA 庫 (Clontech) 放大。經放大之 DNA 片段與 pFbacG01 載體係藉由以 BamH1 與 HindIII 消化，造成可對連接相容。此等 DNA 片段之連接會造成桿狀病毒供體質粒 Flt-3(1.1)。病毒之製造，蛋白質在 Sf9 細胞中之表現，及 GST-融合蛋白質之純化，係按下述進行：

*病毒之製造：*使含有 Flt-3 激酶功能部位之轉移載體

(pFbacG01-Flt-3)轉移感染至DH10Bac細胞系(GIBCO)中，並將經轉染之細胞覆蓋於選擇性瓊脂板上。未具有融合順序插入病毒基因組(由細菌攜帶)中之菌落為藍色。選取單一白色菌落，並藉由標準質粒純化程序，使病毒DNA (bacmid)自細菌單離。然後，使用Celifectin試劑，使Sf9或Sf21細胞(美國培養物類型收集處)轉移感染在具有病毒DNA之燒瓶中。

*Sf9細胞中之小規模蛋白質表現之測定：*轉染之細胞培養物收集含病毒培養基，並用於感染，以增加其滴定度。兩次感染後所獲得之含病毒培養基係用於大規模蛋白質表現。關於大規模蛋白質表現，係將100平方公分圓形組織培養板以5 x 10^7個細胞/板接種，並被1毫升含病毒培養基(約5 MOI)感染。3天後，將細胞刮離板，並於500 rpm下離心5分鐘。使得自10-20個100平方公分板之細胞丸粒再懸浮於50毫升冰冷溶胞緩衝劑(25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF)中。將細胞在冰上攪拌15分鐘，然後於5000 rpm下離心20分鐘。

*GST-標記蛋白質之純化：*將已離心之細胞溶胞產物裝填至2毫升谷胱甘肽-瓊脂糖管柱(Pharmacia)上，並以10毫升25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl洗滌三次。然後，藉由施用10次(各1毫升)25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM經還原之谷胱甘肽, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10%甘油，使GST-標記之蛋白質溶離，並儲存於-70℃下。

*酵素活性之度量：*使用已純化GST-Flt-3之酪胺酸蛋白質激酶檢測，係在含有200-1800毫微克酵素蛋白質(依比活性而

定), 20 mM Tris-HCl, pH 7.6, 3 mM $MnCl_2$, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 10 μM Na_3VO_4, 3 微克/毫升聚(Glu,Tyr) 4：1, 1% DMSO, 8.0 μM ATP及0.1 μCi[γ^{33}P] ATP之最後體積30微升中進行。活性係於抑制劑存在或不存在下，藉由度量^{33}P自[γ^{33}P] ATP之併入聚(Glu,Tyr)受質中進行檢測。檢測(30微升)係於環境溫度及下述條件下，在96-井板中進行20分鐘，並藉由添加20微升125 mM EDTA終止。接著，將40微升反應混合物轉移至預先以甲醇浸泡5分鐘，以水沖洗，然後以0.5% H_3PO_4浸泡5分鐘之Immobilon-PVDF薄膜(Millipore, Bedford, MA, USA)上，並裝載在具有已切斷真空來源之真空歧管上。在點加所有試樣後，連接真空，並以200微升0.5% H_3PO_4沖洗各井。移除薄膜，並於振盪器上，以1.0% H_3PO_4洗滌4x，以乙醇洗滌一次。於環境溫度下乾燥，裝載在Packard TopCount 96-井框中，及添加10微升/井Microscint TM (Packard)後，計數薄膜。IC_{50}值係藉由各化合物重複在四種濃度(通常為0.01、0.1、1及10 μM)下之百分比抑制之線性回歸分析計算。一個蛋白質激酶活性單位係被定義為37℃下每分鐘每毫克蛋白質1毫微莫耳^{33}P ATP從[γ^{33}P] ATP轉移至受質蛋白質。式I化合物顯示對Flt-3抑制之IC_{50}值在0.01與100 μM間之範圍內，較佳係在0.05與10 μM之間。式I化合物亦會抑制其他酪胺酸蛋白質激酶，譬如尤其是c-Src激酶、c-Kit、VEGF-R及/或FGFR；其全部均在動物中，尤其是哺乳動物細胞，包括人類細胞，在生長調節與轉換上扮演一項角色。適當檢測係描述於Andrejauskas-Buchdunger等人, Cancer Res. 52, 5353-8 (1992)中。使用

此試驗系統，式I化合物顯示對c-Src抑制之IC_{50}值在0.005至100 μM之範圍內，通常在0.005與5 μM之間。式I化合物亦顯示對c-kit抑制之IC_{50}值在0.005至10 μM之範圍內，通常在0.005與5 μM之間；而對FGFR-1之抑制在10 μM下高達95%抑制。

IGF-1R與Ins-R之抑制可按下述測定：使用桿狀病毒供應載體pfbgx3IGFIRcd以產生重組桿狀病毒，其係表現人類IGF-IR之成熟肽細胞質功能部位之胺基酸區域950-1337。為產生會使人類胰島素受體之內細胞質激酶功能部位之胺基酸區域919-1343編碼之cDNA片段，係使用pC5hInsR。使人類IGF-IR與Ins-R之片段無性繁殖，表現，及小規模純化為Xa因子可分裂谷胱甘肽-S-轉移酶(GST)-融合蛋白質，使用重組桿狀病毒生殖之Bac-to-Bac™系統(Gibco BRL)。從已轉染之細胞培養物收集含病毒培養基，並用於感染，以增加其滴定度。感染兩次後所獲得之含病毒培養基係用於大規模蛋白質表現。製備細胞萃取物，並裝載至谷胱甘肽-瓊脂糖(Pharmacia)管柱上。於洗滌後，接著，以含谷胱甘肽緩衝劑溶離GST-標記之蛋白質。使已純化之蛋白質在溶離緩衝劑中儲存於-70℃下。使用已純化之GST-IGF-1R與GST-Ins-R之酪胺酸蛋白質激酶檢測，係在含有20 mM Tris-HCl, pH 7.6, 10 mM $MgCl_2$, 0.01 mM Na_3VO_4, 1% DMSO, 1 mM DTT, 3 微克/毫升聚(Glu,Tyr) 4：1及10 μM ATP (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 μCi)之最後體積30微升中進行。檢測係於環境溫度下，在96-井板中進行20分鐘，並藉由添加25微升0.05 M EDTA pH 7.0終止。以多通道分配

器，將40微升液份點加在Whatman P81薄膜上，裝載在連接至低真空來源之Millipore微滴定過濾歧管中。排除液體後，將薄膜轉移至一系列4次含有0.5% H_3PO_4之洗滌浴液，及一次以EtOH(每一次均振盪培養10分鐘)，乾燥，裝載至Hewlett Packard TopCount歧管上，添加10微升Microscint®，並計數。式(I)化合物在10,000 nM下顯示高達90% Ins-R抑制，較佳係在60-90%抑制之間。

Tek之抑制可按下述測定：此等激酶之表現、純化及檢測程序已被描述。Fabbro等人, Pharmacol. Ther. 82(2-3) 293-301 (1999)。簡言之，係以EcoRV與EcoRI，切除得自pAcG1載體之谷胱甘肽S-轉移酶(GST)基因(Pharmingen)，並插入Fast-Bac桿狀病毒載體(GIBCO)之無性繁殖位置中，產生具有衍生自pAcG1融合載體(FBG0)之N-末端無性繁殖位置之5530 bp載體。C-末端無性繁殖位置可為所使用N-末端無性繁殖位置下游之任何無性繁殖位置(得自Fast-Bac載體)。在N-末端上GST-融合(pAcG1, Pharmingen)之KDR、Flt-1、Flk-1、Tek及PDGFR-β激酶功能部位，係得自ProQinase, Freiburg, Germany。Tek係藉由EcoRI切除，並連接至EcoRI消化之FBG1中，而被再無性繁殖至FBG1載體中(FBG1-Tek)。使c-Kit (aa 544-976)與c-Fms (aa 538-972)整個細胞質功能部位之編碼順序，藉由PCR，個別自人類子宮與人類骨髓cDNA基因庫(Clontech)放大。藉由使經放大之DNA片段以BamHI-EcoRI插入而被無性繁殖至FBG1中，使彼等融合至GST，以產生FBG1-c-Kit與FBG1-c-fms。藉由EcoRI切除，並連接至EcoRI消化之FBG0，使Tek再無性

繁殖至FBG0轉移載體中(FBG-Tie2/Tek)。FGFR-1與c-met激酶功能部位係藉由PCR，得自人類A431細胞。N-末端引物含有懸垂EcoRI位置，然而C-末端引物含有Xhol位置，以幫助無性繁殖至轉移載體中。在PCR片段與FBG0兩者均消化後，使分裂產物凝膠純化，並連接在一起，以形成激酶構造物(FBG-Met, FBG-FGFR-1)。

各激酶之病毒係根據由GIBCO提供之擬案製造。簡言之，係將含有激酶功能部位之轉移載體轉染至DH10Bac細胞系(GIBCO)中，覆蓋於含有所建議濃度之藍色-Gal、IPTG、康霉素、四環素及健大霉素之瓊脂板上。未具有融合順序插入病毒基因組(由細菌攜帶)中之菌落為藍色。通常係選取單一白色菌落，並藉由標準質粒微製備程序，使病毒DNA (bacmid)自細菌單離。然後，使用Cellfectin試劑與所提供之擬案，以Bac-to-Bac套件(GIBCO)，使Sf9細胞或High Five細胞(GIBCO)轉移感染在具有病毒DNA之25平方公分燒瓶中。從已轉染之細胞培養物收集含病毒培養基，並用於感染，以增加其滴定度。兩次感染後所獲得之含病毒培養基係用於大規模蛋白質表現。關於大規模蛋白質表現，係將100平方公分圓形組織培養板以5×10^7個細胞/板接種，並被1毫升含病毒培養基(約5 MOI)感染。3天後，將細胞刮離板，並於500 rpm下離心5分鐘。使得自10-20個100平方公分板之細胞丸粒再懸浮於50毫升冰冷溶胞緩衝劑(25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF)中。將細胞在冰上攪拌15分鐘，然後於5000 rpm下離心20分鐘。

將上層清液裝填至2毫升谷胱甘肽-瓊脂糖管柱上，並以10毫升25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200mM NaCl洗滌三次。接著，藉由施用10次(各1毫升)25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM經還原之谷胱甘肽, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10%甘油，溶離GST-標記之蛋白質，並儲存於-70℃下。檢測(30微升)含有200-1800毫微克酵素蛋白質(依比活性而定), 20 mM Tris-HCl, pH 7.6, 3 mM $MnCl_2$, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 10 μM Na_3VO_4, 3微克/毫升聚(Glu,Tyr) 4：1, 8 μM ATP (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 μCi)。使反應物於環境溫度下培養20分鐘，然後藉由添加25微升0.25 M EDTA (pH 7.0)停止。以多通道分配器，將40微升液份點加在Immobilon P薄膜上，裝載在連接至低真空來源之Millipore微滴定過濾歧管中。排除液體後，將薄膜轉移至一系列之4次含有0.5% H_3PO_4之洗滌浴液，及以EtOH一次(每一次振盪培養10分鐘)，乾燥，裝載至Hewlett Packard TopCount歧管上，添加10微升Microscint®，及計數。式(I)化合物顯示藉由線性回歸分析計算而得對Tek抑制之IC_{50}值為約0.1-100 μM。

Cdk1之抑制可按下述測定： Cdk1/cycB：Cdk1/cycB係得自ProQinase, Freiburg, Germany。以10 μM 1-甲基腺嘌呤誘發海星卵細胞，以進入細胞循環之M期，並冷凍在液態氮中，及儲存於-80℃下。當需要時，按所述(Arion等人, Cell 55：371-378 (1988)與Rialet等人, Anticancer Res. 11：1581-1590 (1991))使卵細胞均化並離心。使Cdk1/cycB激酶於$p9^{CKShs}$-瓊脂糖珠粒上純化，並按所述(Azzi等人, Eur. J. Biochem. 203：353-360. (1992))以

重組人類$p9^{CKShs}$溶離。簡言之，係使得自卵細胞之上層清液與$p9^{CKShs}$-瓊脂糖珠粒，於4℃及固定旋轉下達成平衡30分鐘。將珠粒廣泛地洗滌，並以經純化之$p9^{CKShs}$(3毫克/毫升)溶離活性cdk1/cycB激酶。按所述(Arion等人, Cell 55：371-378 (1988), Meijer 等人, EMBO J. 1989； 8： 2275-2282及Meijer等人, EMBO J. 1991； 8： 2275-2282)度量Cdk1/cycB之活性。檢測係以稍微修正，於環境溫度下，在96-井板中進行20分鐘。最後體積30微升含有0.1-0.3U之Cdk1/cycb, 1毫克/毫升作為受質之組織蛋白H1, 60 mM β-甘油磷酸酯, 30 mM硝基苯基磷酸鹽, 25 mM MOPS, 5 mM EGTA, 15 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 0.1 mM Na_3VO_4, 15 μM ATP及0.1 μCi γ-^{33}P-ATP (75 μM, 8800 cpm/微微莫耳)。藉由添加25微升0.05 M EDTA pH 7.0終止反應。以多通道分配器，將40微升液份點加於Immobilon P薄膜上，裝載在連接至低真空來源之Millipore微滴定過濾歧管中。在排除液體後，將薄膜轉移至一系列之4次含有0.5% H_3PO_4之洗滌浴液，及一次以EtOH(每一次振盪培養10分鐘)，乾燥，裝載至Hewlett Packard TopCount歧管上，添加10微升Microscint®，及計數。式(I)化合物在10,000 nM下顯示高達100% Cdk1抑制。

c-Raf-1之抑制可按下述測定：重組c-Raf-1蛋白質之製造，係經由以活性c-Raf-1激酶製造所需要之GST-c-Raf-1重組桿狀病毒與v-Src及v-Ras重組桿狀病毒一起，三重感染Sf21細胞而獲得(Williams等人, PNAS 1992； 89： 2922-2926)。需要活性Ras (v-Ras)，以將c-Raf-1補充至細胞膜，與v-Src，以使c-Raf-1磷醯基化，以使其充分活化(Williams等人, PNAS 1992； 89：

2922-2926)。將細胞在每150毫米培養皿2.5 x 10^7個細胞下接種，並使其在室溫下，黏附至150毫米培養皿，歷經1小時。抽吸培養基(含有10% FBS之SF900II)，並在個別MOI為3.0、2.5及2.5下，以總體積4-5毫升，添加重組桿狀病毒：GST-C-Raf-1、v-Ras及v-Src。使細胞於室溫下培養1小時，然後添加15毫升培養基。使受感染之細胞於27℃下培養48-72小時。刮削受感染之Sf21細胞，並收集至50毫升管件中，且於4℃及1100克下，在Sorvall離心機中離心10分鐘。將細胞丸粒以冰冷PBS洗滌一次，並以每2.5 x 10^7個細胞0.6毫升溶胞緩衝劑溶解。細胞之完全溶胞作用係在冰上，偶爾以吸量管吸取，於10分鐘後達成。使細胞溶胞產物在具有SS-34轉子之Sorvall離心機中，於4℃及14,500克下離心10分鐘，並將上層清液轉移至新管件，且儲存於-80℃下。使用每2.5 x 10^7個細胞100微升經裝填而已在冰冷PBS中達成平衡之谷胱甘肽-瓊脂糖4B珠粒，使c-Raf-1自細胞溶胞產物純化。使GST-c-Raf-1於4℃下結合至珠粒1小時，並振動。將與珠粒結合之GST-c-Raf-1轉移至管柱。將管柱以溶胞緩衝劑洗滌一次並以冰冷Tris緩衝鹽水洗滌兩次。添加冰冷溶離緩衝劑，並停止管柱流動，以使自由態谷胱甘肽瓦解GST-c-Raf-1與谷胱甘肽瓊脂糖珠粒之交互作用。將溶離份(1毫升)收集至預冷管件中。各管件含有10%甘油(最後濃度)，以保持冷凍融解循環期間之激酶活性。將已純化之GST-c-Raf-1激酶蛋白質溶離份儲存於-80℃下。

使用I_KB作為c-Raf-1激酶之受質。I_KB係以His-標記之蛋白

質表現於細菌中(*由Dr. Eder；ABM, Novartis, Basel進行無性繁殖且好意地提供*)。使含有I_KB質粒之BL21 LysS細菌在LB培養基中生長至OD_{600}為0.6，然後於37℃下，以IPTG(最後濃度1 mM)誘發3小時，以表現kb，接著，藉由音振(微尖端範圍設定在1分鐘下3次，各在音振緩衝劑[50 mM Tris pH 8.0, 1 mM DTT, 1 mM EDTA]中)使細菌溶解，並在10,000克下離心15分鐘。將上層清液與硫酸銨混合，而得最後濃度30%。使此混合物於4℃下振動15分鐘，然後在10,000克下旋轉15分鐘。使丸粒再懸浮於含有10 mM BSA之結合緩衝劑(Novagen)中。將此溶液施加至Ni-瓊脂糖(Novagen)，並根據Novagen手冊洗滌。使I_KB自管柱溶離，使用溶離緩衝劑(0.4 M咪唑，0.2 M NaCl, 8 mM Tris pH 7.9)。使含蛋白質之溶離份在50 mM Tris pH 8, 1 mM DTT中滲析。

c-Raf-1蛋白質激酶之活性係於抑制劑存在或不存在下，藉由度量^{33}P自[$\gamma^{33}P$]ATP併入IB中進行檢測。檢測係於環境溫度下，在96-井板中進行60分鐘。其含有(總體積30微升)：c-Rafl1激酶(400毫微克), 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 5 mM $MnCl_2$, 10 μM Na_3VO_4, 1 mM DTT及0.3 μCi/檢測[$\gamma^{33}P$]-ATP (10 μM ATP)，使用600毫微克IB，於1% DMSO存在下。藉由添加10微升250 mM EDTA終止反應，並將30微升反應混合物轉移至預先以甲醇浸泡5分鐘，以水沖洗，然後以0.5% H_3PO_4浸泡5分鐘之Immobilon-PVDF薄膜(Millipore, Bedford, MA, USA)上，並裝載在具有已切斷真空來源之真空歧管上。在點加所有試樣後，連接真空，並以200微升0.5% H_3PO_4沖洗各井。

移除薄膜，並於振盪器上，以0.5% H_3PO_4洗滌4x，以乙醇洗滌一次。於環境溫度下乾燥，裝載在Packard TopCount 96-井框中，及添加10微升/井Microscint™ (Packard)後，計數薄膜。式(I)化合物顯示c-Raf-1抑制在0.1-50 μM間之範圍內，較佳係在0.1與10 μM之間。

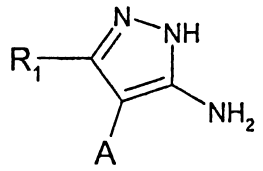
於活體內証實式(I)化合物抗腫瘤活性之實驗：例如，為測試式(I)化合物例如下文所予實例1之化合物是否會在活體內抑制VEGF所媒介之血管生成，故在老鼠中，測試其在生長因子植入模式中，對於藉由VEGF所引致之血管生成回應之作用：於多孔聚四氟乙烯室(體積0.5毫升)中，充填含有肝素(20個單位/毫升)之0.8% w/v瓊脂，並將生長因子(2微克/毫升人類VEGF)以皮下方式植入C57/C6老鼠之背側腰窩上，或不植入。在植入該室當天開始，將老鼠以待測化合物(例如25、50或100毫克/公斤，口服，每日一次)或媒劑處理，且於之後持續4天。於處理結束後，將老鼠殺死，並移除該室。小心地移除生長在該室周圍之形成血管組織，並稱重，且經由度量組織之血紅素含量，評估血液含量(Drabkins方法；Sigma, Deisenhofen, Germany)。先前已証實此等生長因子會引致生長在該室周圍組織之劑量依賴性重量與血液含量增加(以組織學方式特徵鑒定，以包含成纖維細胞與小血管)，且此回應係藉由專一性地使VEGF中和之抗體阻斷(參閱Wood JM等人, Cancer Res. 60(8), 2178-2189, (2000)；與Schlaeppi等人, J. Cacner Res. Clin. Oncol. 125, 336-342, (1999))。使用此模式，可在式(I)化合物之情況中証實抑制作用。

合成程序

式(I)化合物係類似由 Alicade, E； De Mendoza, J； Garcia-Marquina, JM； Almera, C； J. Heterocycl. Chem. 11, 423 (1974) 所述之程序製成，其方式是：

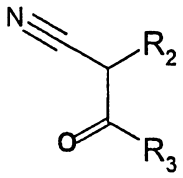
(a)使腈，$A\text{-}CH_2\text{-}C{\equiv}N$，與甲酸乙酯，於有機溶劑存在下反應，以形成經取代之3-酮基-丙腈，

(b)使步驟(a)之經取代3-酮基-丙腈與肼單水合物，在有機溶劑中縮合，以形成式(III)2H-吡唑-3-基胺：



III

(c)使經取代之腈於乙醇化物與甲酸乙酯存在下甲醯化，以製備式(II)3-酮基-丙腈：



(II)

(d)使式(II)3-酮基-丙腈與式(III)2H-吡唑-3-基胺，於有機溶劑存在下縮合，以形成式(I)化合物。

明確言之，式(I)化合物係經由使3-酮基-丙腈(II)與其相應之2H-吡唑-3-基胺類(III)，於含乙醇HCl存在下縮合而製成(圖2)。2H-吡唑-3-基胺類(III)係經由使肼單水合物與其已溶於有機溶劑譬如EtOH、二氧陸圜或AcOH中之相應3-酮基-丙腈縮合，並在高溫(較佳係在100℃下)加熱數小時而製成。關於製備標題化合物之吡唑并部份基團之較佳程序，

係將肼單水合物與其相應之3-酮基-丙腈，於100℃下，一起在醋酸中攪拌2-3小時，接著添加HCl水溶液，並使反應混合物再進一步回流20分鐘。在其中R1不為H之情況下，係使用其相應之經取代肼。3-酮基-丙腈(I)與(II)係藉由古典甲醯基化反應，使用剛製成之乙醇鈉與甲酸乙酯(在EtOH中回流1小時)，合成自其相應之亞硝酸鹽。或者，代替進行與3-酮基-丙腈之縮合反應，可使用其相應之3,3-二烷氧基-丙腈(類似由Seneci, P., Nicola, M., Inglesi, M., Vanotti, E., Resnati, G. Synth. Commun. 29 (2), 311-341 (1999)所述之程序)或3-二甲胺基-丙烯腈。

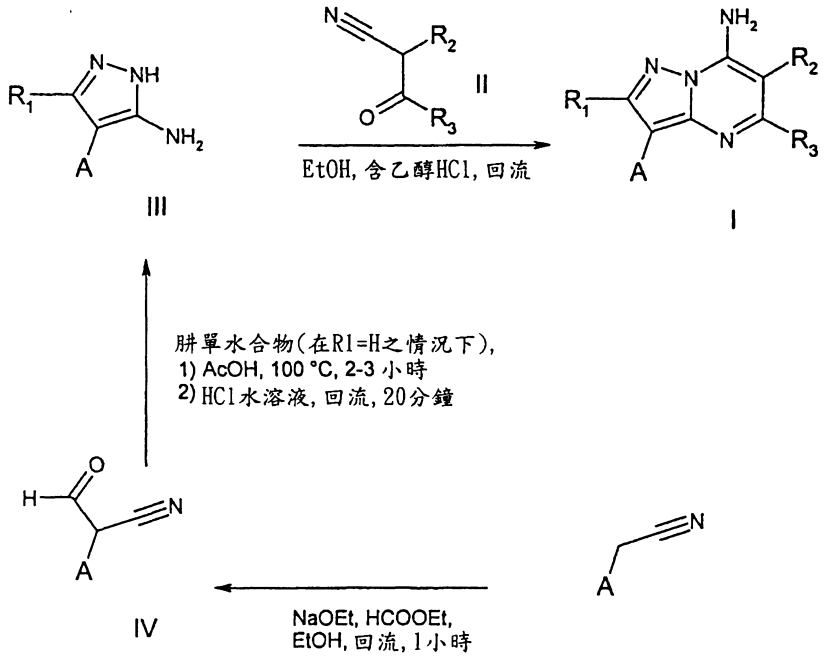


圖2

或者，式(I)化合物可經由首先合成帶有相應官能基(X，參閱圖3)之吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺核心骨架而製成，其中殘基A、R_2或R_3可個別藉由如圖3中所示之已知反應引進。

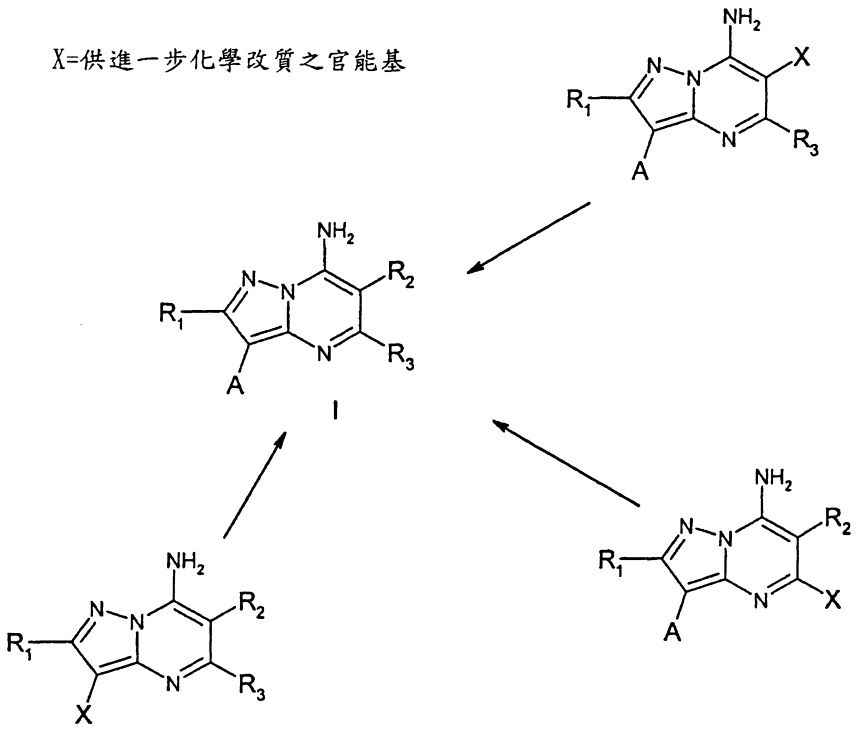


圖 3

其中R_1、R_2、R_3及X均如關於式I化合物之定義，

及若需要，則在反應(a)、(b)或(c)之後，使可獲得之式(I)化合物轉變成不同式I化合物；使可獲得之式(I)化合物鹽轉變成自由態化合物或不同鹽，或使可獲得之自由態式(I)化合物轉變成鹽；及/或將可獲得之式(I)化合物之異構物混合物分離成個別異構物；

對於起始物質中所有反應所提及而將不參與反應之官能基，若需要，係以被可容易移除之保護基之保護形式存在，且接著移除任何保護基。

下述反應條件個別為較佳：

在本文之範圍內，除非內文另有指示，否則只有並非特定所要式(I)最終產物之組成份之可容易移除基團被稱為"保護基"。官能基藉由此種保護基之保護、保護基本身及其

分裂反應，係描述於例如標準參考著作中，譬如在J. F. W. McOmie, "有機化學上之保護基", Plenum出版社, London與New York, 1973，在T. W. Greene與P. G. M. Wuts, "有機合成上之保護基", 第三版, Wiley, New York 1999，在"Peptides", 第3卷(編輯者：E. Gross與J. Meienhofer), 大學出版社, London與New York 1981，在"Methoden der Organischen Chemie"(*有機化學方法*), Houben Weyl, 第4版, 第15/I卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974，在H.-D. Jakubke與H. Jeschkeit, "Aminosauren, Peptide, Protein", (*胺基酸、肽、蛋白質*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach及Basel 1982，及在 Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate： Monosaccharide und Derivate"(*碳水化合物化學：單醣與衍生物*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974中。保護基之特性在於其可容易地(意即沒有不想要之副反應發生)藉由例如溶劑分解、還原作用、光解作用，或者，在生理學條件下(例如藉由酵素分裂)而被移除。

具有至少一個可形成鹽基團之式(I)化合物之鹽，可以本質上已知之方式製備。例如，具有酸基團之式(I)化合物之鹽，可例如經由以金屬化合物，譬如適當有機羧酸類之鹼金屬鹽，例如2-乙基己酸之鈉鹽，以有機鹼金屬或鹼土金屬化合物，譬如其相應之氫氧化物、碳酸鹽或氫碳酸鹽，譬如鈉或鉀之氫氧化物、碳酸鹽或氫碳酸鹽，以相應鈣化合物或以氨或適當有機胺處理此等化合物而形成，較佳係使用化學計量或只有少許過量之可形成鹽作用劑。式(I)化合物之酸加成鹽係以習用方式獲得，例如經由以酸或適當

陰離子交換試劑處理化合物。含有可形成酸與鹼性鹽之基團(例如自由態羧基與自由態胺基)之式(I)化合物，其內鹽可例如藉由鹽譬如酸加成鹽，以例如弱鹼中和至等電點，或經由以離子交換劑處理而形成。

鹽可以習用方式被轉化成自由態化合物；金屬與銨鹽可例如經由以適當酸處理，而酸加成鹽，則例如經由以適當鹼性劑處理，而被轉化。

可根據本發明獲得之異構物混合物，可以本質上已知之方式被分離成個別異構物；可分離非對映異構物，例如藉由多相溶劑混合物間之分配，再結晶作用及/或層析分離，例如於矽膠上，或藉由例如中壓液相層析法，於逆相管柱上，而外消旋物可例如經由以光學上純可形成鹽之試劑形成鹽，並分離可如此獲得之非對映異構物混合物，例如利用分級結晶，或於光學活性管柱物質上藉層析而被分離。中間物與最後產物可根據標準方法處理及/或純化，例如使用層析方法、分佈方法、(再)結晶化作用等。

一般處理條件

下述係一般性地適用於前文與後文所提及之全部方法，而上文或下文明確提及之反應條件係為較佳：

所有上文所提及之處理步驟可於本質上已知之反應條件下進行，較佳為明確提及者，於溶劑或稀釋劑不存在下，或習用上於其存在下，較佳為對所使用之試劑為惰性且會使彼等溶解之溶劑或稀釋劑，於觸媒、縮合或中和劑不存在或存在下，例如離子交換劑，譬如陽離子交換劑，例如

呈H^+形式，依反應及/或反應物之性質而定，於低、正常或高溫下，例如在約-100℃至約190℃之溫度範圍內，較佳為大約-80℃至大約150℃，例如於-80至-60℃下，室溫下、-20至40℃下或回流溫度下，在大氣壓下，或在密閉容器中，在適當情況下於壓力下，及/或在惰性大氣中，例如於氬或氮大氣下。

在反應之所有階段下，所形成之異構物混合物可被分離成個別異構物，例如非對映異構物或對掌異構物，或成為任何所要之異構物混合物，例如外消旋物或非對映異構物混合物，例如類似"其他處理步驟"中所述之方法。

溶劑可選自適用於任何特定反應之溶劑，包括明確提及者，或例如水，酯類，譬如低碳烷基-低碳烷酸酯類，例如醋酸乙酯，醚類，譬如脂族醚類，例如乙醚，或環狀醚類，例如四氫呋喃或二氧陸圜，液體芳族烴類，譬如苯或甲苯，醇類，譬如甲醇、乙醇或1-或2-丙醇，腈類，譬如乙腈，鹵化烴類，譬如二氯甲烷或氯仿，酸醯胺類，譬如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺，鹼類，譬如雜環族氮鹼，例如吡啶或N-甲基四氫吡咯-2-酮，羧酸酐類，譬如低碳烷酸酐類，例如醋酸酐，循環、線性或分枝狀烴類，譬如環己烷、己烷或異戊烷，或此等溶劑之混合物，例如水溶液，除非在此等方法之說明中另有指出。此種溶劑混合物亦可用於處理，例如藉層析或分配。

化合物，包括其鹽，亦可以水合物形式獲得，或其結晶可例如包含用於結晶化作用之溶劑。不同結晶形式可存在。

本發明亦關於以下形式之方法，其中可在此方法之任何階段下以中間物獲得之化合物係作為起始物質使用，並進行其餘處理步驟，或其中起始物質係於反應條件下形成，或係以衍生物形式使用，例如呈經保護形式或呈鹽形式，或可藉由根據本發明方法獲得之化合物係於處理條件下製成，並當場進一步處理。在本發明之方法中，較佳係使用會造成在本文開始時被描述為特別有價值之新穎式(I)化合物之起始物質。特佳者為相同或類似實例中所提及之反應條件。

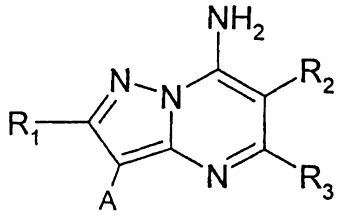
根據本發明之較佳具體實施例：

在下述較佳具體實施例中，一般措辭可被上文與下文所提供之相應更特定之定義置換，因此產生較強烈較佳之本發明具體實施例。

較佳者為式I化合物、其互變異構物或其藥學上可接受鹽之*用途*，其中欲被治療之酪胺酸蛋白質激酶依賴性疾病為依賴任一種或多種下列酪胺酸蛋白質激酶之增生疾病：尤其是c-Abl、Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-1、Flt-3、KDR、Her-1、PDGFR-激酶、c-Src、RET-受體激酶、FGF-R1、FGF-R2、FGF-R3、FGF-R4、Ephrin受體激酶(例如EphB2激酶、EphB4激酶及相關Eph激酶)、酪蛋白激酶(CK-1、CK-2、G-CK)、Pak、ALK、ZAP70、Jak1、Jak2、AxI、Cdk1、cdk4、cdk5、Met、FAK、Pyk2、Syk、胰島素受體激酶、Tie-2，或激酶之構成上活化突變型(活化激酶)，譬如Bcr-Abl、c-Kit、cdk1、c-Raf、Flt-3、FGF-R3、PDGF-受體、RET及Met。

式(I)化合物更佳可用以治療依賴下列激酶之增生疾病：c-abl、Flt-3、KDR、c-Src、RET、EphB4、c-kit、cdk1、FGFR-1、c-Raf、Her-1、Ins-R及Tek。

本發明尤其是關於式(I)化合物，



(I)

其中：

R_2為H；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之脂族殘基；官能基；或經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之脂族殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

R_3可為H、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之脂族殘基，官能基，或脂族殘基，其可藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，

至少一個R_2或R_3為經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；或經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

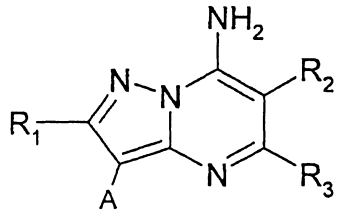
A為H、鹵素(譬如溴基)、脂族部份基團、官能基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；且

R_1為H、鹵素或低碳烷基，

或其藥學上可接受之鹽，

及式(I)化合物在治療激酶依賴性疾病上或醫藥製劑製造上之用途，該藥劑係用於治療激酶依賴性疾病。

本發明進一步關於式(I)化合物，



(I)

其中：

R_2為H；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之脂族殘基；官能基；或經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之脂族殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

R_3可為H、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之脂族殘基，官能基，或經取代或未經取代之脂族殘基，其可藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，

至少一個R_2或R_3為經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；或經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

且其條件是，R_2與A兩者不能夠皆為未經取代之苯基；

A為H、鹵素(譬如溴基)、脂族部份基團、官能基、經取代或未經取代之芳基或雜芳基；且

R_1為H、鹵素或低碳烷基，

或其藥學上可接受之鹽，

及式(I)化合物在治療激酶依賴性疾病上或醫藥製劑製造上之用途，該藥劑係用於治療激酶依賴性疾病。

更佳者為以下式(I)化合物，其中

連接原子或基團係選自包括：烷基(譬如-CH_2-)；氧基-O-；酮基-CO-；硫基-S-；磺醯基-SO_2-；亞碸-SO-；胺-NH-或-NR-；羧酸；醇；酯(-COO-)；醯胺(-CONR-、-CONHR'-)；磺醯胺(-SO_2NH-、-SO_2NR'-)；(-SO_3-)；亞碸(-SO-)；胺基-；脲(-NH-CO-NH-、-NR-CO-NH-、-NH-CO-NR-、-NR-CO-NR-)；醚類(-O-)；胺基甲酸酯(-NH-CO-O-、-NR-CO-O-)；或逆醯胺、磺醯胺及酯(-NH-CO-、-NR-CO-、-NH-SO_2-、-NR-SO_2-、-OOC-)；其中烷基(譬如-CH_2-)；氧基-O-；酮基-CO-；磺醯基-SO_2-；磺醯胺(-SO_2NH-、-SO_2NR'-)；(-SO_3-)；及脲(-NH-CO-NH-、-NR-CO-NH-、-NH-CO-NR-、-NR-CO-NR-)為尤佳，

而官能基係選自包括：羧酸；羥基；鹵素；氰基(-CN)；醚(-OR)；酮(-CO-R)；酯(-COOR)；醯胺(-$CONH_2$-、CONHR、-CONRR')；硫醚(-SR)；磺醯胺(-SO_2NH_2、-SO_2NHR、-SO_2NRR')；碸(-SO_2-R)；亞碸(-SO-R)；胺(-NHR、NR'R)；脲(-NH-CO-NH_2、-NH-CO-NHR)；醚(-O-R)；鹵素；胺基甲酸酯(-NH-CO-OR)；醛官能基(-CHO)；然後，亦為逆醯胺；磺醯胺及酯(-NH-CO-R、-NH-SO_2-R、-OOC-R)；其中鹵素；羥基；醚(-OR)；醯胺(-$CONH_2$、

-CONHR、-CONRR')；磺醯胺(-SO_2NH_2、-SO_2NHR、-SO_2NRR')；胺(-NHR、NR'R)；及脲(-NH-CO-NH_2、-NH-CO-NHR)為尤佳，或其藥學上可接受之鹽，以本身或尤其是供使用於製備醫藥組合物，或供使用於診斷或治療處理溫血動物，尤其是人類。

尤佳為以下式(I)化合物，其中

A為H；鹵基(譬如Br)；或芳基(譬如苯基或苄基)或雜環基(譬如吡啶基、吲哚基或苯并硫苯基)，

其中芳基或雜環基可被至高4個，較佳為至高2個取代基取代，或未經取代，其中取代基為相同或不同，且獨立選自鹵基(譬如Cl或Br)；羥基；胺基；胺基低碳烷基(譬如二甲胺基)；胺基低碳烷氧基(譬如乙氧基胺)；低碳烷基(譬如甲基)；低碳烷氧基(譬如甲氧基)；經取代或未經取代之磺醯胺(譬如苯并磺醯胺、氯苯磺醯胺或二氯苯磺醯胺)；胺基甲酸酯；R_4R_5，其中R_4與R_5可為相同或不同，且係獨立為H；低碳烷基(例如甲基、乙基或丙基)；或R_4與R_5和N原子一起形成3-至8-員雜環，含有1-4個氮、氧或硫原子(例如六氫吡咔基或低碳烷基六氫吡咔基)，其中當R_4與R_5和N一起形成雜環時，該環可被1、2或更多個本文中所述之任何取代基取代，較佳為六氫吡咔基、四氫吡咯基，烷基，譬如甲基，或羥烷基，譬如羥乙基。藉由R_4與R_5和N一起形成之雜環，其實例包括嗎福啉基，其可為未經取代，或被甲基或二甲基取代；六氫吡咔基，其可為未經取代，或被1、2或3個取代基取代，較佳為甲基、氧基或乙醇；或六氫吡啶基，

其可為未經取代，或被1、2或3個取代基取代，較佳為四氫吡咯基、胺、烷基胺、甲胺、二烷基胺、二甲胺或二乙胺；

R_2為H、C_1-C_3低碳烷基(譬如甲基)或芳基(譬如苯基或苄基)或雜環基(譬如吡啶基、吲哚基、硫苯基、噻唑基或苯并硫苯基)，其中芳基或雜環基可被至高4個，較佳為至高2個取代基取代或未經取代，其中取代基為相同或不同，且獨立選自鹵基(譬如Cl、Br)；羥基；胺基；胺基低碳烷基；C_1-C_3低碳烷基；烷氧基(譬如甲氧基與苄氧基，其中苄基環可為經取代或未經取代，譬如3,4-二氯苄氧基)；磺醯胺基；經取代或未經取代之苯并磺醯胺(譬如2,3-二氯苯磺醯胺)；經取代或未經取代之磺酸酯(譬如氯苯基磺酸酯)；經取代或未經取代之脲類(譬如3-三氟-甲基-苯基脲或4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯基-脲)或胺基甲酸酯類(譬如N-苯基胺基甲酸乙酯)；

R_3為H；C_1-C_3烷基、甲基；苯基；吡啶基或唑-5-基；

或其藥學上可接受之鹽，以本身或尤其是供使用於製備醫藥組合物，或供使用於診斷或治療處理溫血動物，尤其是人類。

尤佳為式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽在醫藥製劑製造上之用途，該藥劑係用於治療激酶依賴性疾病。

亦較佳為如上文所示之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，用於治療激酶依賴性疾病，尤其是依賴該激酶者，與(尤其是迷行高度表現或構成上活化)該激酶依賴性疾病，或依

賴該激酶途徑活化作用之疾病，或依賴任兩種或多種該激酶之疾病。

在本發明之較寬廣意義中，激酶依賴性疾病可為增生疾病，包括過高增生性症狀，譬如白血病、增生、纖維變性(尤其是肺，以及其他類型之纖維變性，譬如腎纖維變性)、血管生成、牛皮癬、動脈粥瘤硬化及血管中之平滑肌增生，譬如狹窄或於血管造形術後之再狹窄。

極佳為一種治療激酶依賴性疾病之方法，其包括投予式(I)化合物，其中欲被治療之疾病為增生疾病，較佳為良性或尤其是惡性腫瘤，更佳為腦部、腎臟、肝臟、腎上腺、膀胱、乳房、胃(尤其是胃腫瘤)、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺臟(尤其是SCLC)、陰道、甲狀腺之癌瘤，肉瘤、神經膠質母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌，尤其是結腸癌或結腸直腸腺瘤，或頸與頭部腫瘤，表皮過度增生，尤其是牛皮癬，前列腺增生，腫瘤形成，尤其是上皮特性，較佳為乳房癌，或白血病。亦用於治療動脈粥瘤硬化、血栓形成、牛皮癬、硬皮病及纖維變性。

式(I)化合物能夠致使腫瘤退化，並預防腫瘤轉移之形成，及(以及微)轉移之生長。此外，其可使用於表皮過度增生(例如牛皮癬)，前列腺增生，及治療腫瘤形成，尤其是上皮特性，例如乳房癌。亦可將式(I)化合物使用於治療免疫系統疾病，在涉及數種或尤其是個別酪胺酸蛋白質激酶之範圍內；再者，式(I)化合物亦可使用於治療中樞或末梢神經系統疾病，其中係涉及藉由至少一種酪胺酸蛋白質

激酶尤其是選自明確提及者之訊息傳遞。

因此，KDR抑制劑尤其是適於VEGF受體酪胺酸激酶過度表現相關疾病之療法。在此等疾病中，尤其是視網膜病、與老化有關聯之斑點變性、牛皮癬、血管母細胞瘤、血管瘤、動脈硬化，炎性疾病，譬如風濕性或風濕炎性疾病，尤其是關節炎，譬如風濕性關節炎，或其他慢性炎性病症，譬如慢性氣喘、動脈或移植後動脈粥瘤硬化、子宮內膜組織異位形成，且尤其是贅生疾病，例如所謂固態腫瘤(尤其是胃腸道、胰臟、乳房、胃、子宮頸、膀胱、腎臟、前列腺、卵巢、子宮內膜、肺臟、腦部之癌症，黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、頭部與頸部鱗狀細胞癌、惡性胸膜間皮瘤、淋巴瘤或多發性骨髓瘤)與液態腫瘤(例如白血病)尤其重要。

Flt3(似FMD酪胺酸激酶)尤其是表現於造血原始粒子細胞及淋巴樣與髓樣系列之原始粒子中。Flt3基因之迷行表現已被考証於成人與幼時白血病兩者中，包括AML(急性骨髓性白血病)、具有三家系脊髓發育不良之AML(AML/TMDS)、ALL(急性淋巴胚細胞白血病)、CML(慢性骨髓性白血病)及脊髓發育不良徵候簇(MDS)，因此其係為欲被式I化合物治療之較佳疾病。Flt3之活化突變型已被發現在大約25至30%患有AML之病患中。因此，有累積之証據關於Flt3在人類白血病中之角色，且根據本發明可作為Flt3抑制劑使用之吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物，尤其是式I化合物，尤其可使用於此類型疾病之療法中(參閱Tse等人，Leukemia 15(7),

1001-1010 (2001)；Tomoki 等人, Cancer Chemother. Pharmacol. 48(補充1), S27-S30 (2001)；Birkenkamp 等人, Leukemia 15(12), 1923-1921 (2001)；Kelly 等人, Neoplasia 99(1), 310-318 (2002))。

在慢性骨髓性白血病(CML)中，造血幹細胞(HSC)中之相互平衡染色體移位作用，會製造BCR-ABL雜種基因。後者係使致癌基因Bcr-Abl融合蛋白質編碼。雖然ABL會使緊密調節之蛋白質酪胺酸激酶編碼，該激酶係在調節細胞增生、黏連及細胞凋零上扮演一項基本角色，但BCR-ABL融合基因卻使作為構成上活化之激酶編碼，其係使HSC轉變，以製造表現型，顯示失調之無性繁殖增生，降低之黏連至骨髓基質之能力，及降低對致突變刺激之細胞凋零回應，這使其能夠漸進地蓄積更多惡性轉變。所形成之粒性細胞未能發展成為成熟淋巴細胞，且被釋入循環中，導致成熟細胞之不足及對感染之易感染性增加。Bcr-Abl之ATP-競爭性抑制劑已被描述，其會阻止激酶使有絲分裂原與抗細胞凋零途徑活化(例如P-3激酶與STAT5)，導致BCR-ABL表現型細胞死亡，且藉以提供抵抗CML之有效療法。因此，根據本發明可作為Bcr-Abl抑制劑使用之吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物，尤其是式I化合物，係尤其適於治療與其過度表現相關之疾病，尤其是白血病，譬如白血病，例如CML或ALL。

因此，會抑制EGF-R或所述其他蛋白質酪胺酸激酶之酪胺酸激酶活性之式(I)化合物，可用於治療例如良性或惡性腫瘤。式(I)化合物例如能夠同時抑制具有失調EGF-R及/或

ErbB-2活性之腫瘤之生長，以及抑制藉由VEGF觸發之固態腫瘤之血管形成。此合併之活性會導致經改良之抗腫瘤作用(亦參閱WO 02/41882)。再者，雙重抑制劑之利用會降低藥物-藥物交互作用之危險，並在與組合療法比較時，進一步降低總藥物負荷。式(I)化合物能夠減緩腫瘤生長，或達成腫瘤退化，及預防腫瘤轉移之形成與微轉移之生長。其尤其可使用在表皮過度增生(牛皮癬)之情況中，治療固態癌症，例如非小細胞肺癌、鱗狀癌瘤(頭部與頸部)、乳房、胃、卵巢、結腸及前列腺癌症以及神經膠質瘤，及治療白血病，譬如尤其是急性髓樣白血病(AML)與慢性髓樣白血病(CML)。此外，式(I)化合物可使用於治療其中涉及數種或尤其是個別蛋白質酪胺酸激酶及/或(進一步)絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶之免疫系統病症；式(I)化合物亦可使用於治療中樞或末梢神經系統病症，其中涉及藉由數種或尤其是單一蛋白質酪胺酸激酶及/或(進一步)絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶之訊息傳遞。

血管生成被認為是生長超過最大直徑約1-2毫米之腫瘤之絕對先決條件；達到此限制時，氧與營養物可藉由擴散供應至腫瘤細胞。因此，每種腫瘤，不管其起源及其原因，在其已抵達某一大小之後，均依賴血管生成供其生長。

三種主要機制在抵抗腫瘤之血管生成抑制劑活性上扮演重要角色：1)抑制血管尤其是微血管之生長成無血管靜息腫瘤，其結果是沒有淨腫瘤生長，原因在於達成細胞凋零與增生間之平衡；2)腫瘤細胞潛移之預防，原因在於血流

往返腫瘤不存在；及3)內皮細胞增生之抑制，因此避免藉由正常作為血管內襯之內皮細胞而施加於周圍組織上之副分泌生長刺激作用。

本發明亦可用以預防或治療藉由持續血管生成所觸發之疾病，譬如牛皮癬；卡波西氏肉瘤；再狹窄，例如血管支架所引致之再狹窄；子宮內膜組織異位形成；克隆氏病；霍奇金(Hodgkin)氏疾病；白血病；關節炎，譬如風濕性關節炎；血管瘤；血管纖維瘤；眼睛疾病，譬如糖尿病患者之視網膜病與新血管青光眼；腎病，譬如絲球體性腎炎；糖尿病患者之腎病；惡性腎硬變；血栓形成微血管病徵候簇；移植物排斥與非炎性腎血管球病變；纖維變性疾病，譬如肝硬化；腎小球環間膜細胞增生疾病；動脈硬化；神經組織傷害；及抑制氣脹導管治療後之血管再堵塞，供使用於血管修補，或在插入用於保持血管打開之機械裝置(譬如血管支架)後，作為免疫抑制劑，作為不留傷疤傷口癒合之助劑，及用於治療老斑與接觸性皮膚炎。

最佳為式(I)化合物或其藥學上可接受鹽之根據本發明用途，如下文"實例"中所舉例者。

醫藥組合物

本發明亦關於包含式(I)化合物之醫藥組合物，其在治療(在本發明之較廣義方面亦為預防)處理上之用途，或治療激酶依賴性疾病尤其是上述較佳疾病之方法，該用途之化合物，及醫藥製劑尤其是供該用途者之製備。

本發明亦關於式(I)化合物之前體藥物，其會在活體內轉

變成式(I)化合物本身。因此，對式(I)化合物之任何指稱，應明瞭係亦指式(I)化合物之相應前體藥物，按適當與權宜方式。

本發明之藥理學上可接受化合物可用於例如製備醫藥組合物，其包含有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽作為活性成份，伴隨著顯著量之一或多種無機或有機、固體或液體、藥學上可接受之載劑，或與其混合。

本發明亦關於適用於投予溫血動物尤其是人類(或衍生自溫血動物尤其是人類之細胞或細胞系，例如淋巴細胞)之醫藥組合物，其係用於治療，或在本發明之較廣義方面，係用於預防(=預防以抵抗)對抑制激酶活性有回應之疾病，其包含一數量之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，其係對該抑制有效，尤其是伴隨著至少一種藥學上可接受之載劑。

根據本發明之醫藥組合物為用於經腸，譬如鼻、直腸或口腔，或非經腸，譬如肌內或靜脈內投予溫血動物(尤其是人類)者，其包含有效劑量之具藥理學活性之成份，單獨或伴隨著顯著量之藥學上可接受之載劑。活性成份之劑量係依溫血動物物種、體重、年齡及個別症狀、個別藥物動力學數據、欲被治療之疾病及投藥模式而定。

本發明亦關於一種治療對於抑制激酶有回應之疾病之方法；其包括投予(抵抗所提及之疾病)預防上或尤其是治療上有效量之根據本發明式(I)化合物，尤其是對由於所提及疾病之一而需要此種治療之溫血動物，例如人類。

式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽欲被投予溫血動物(例如大約70公斤體重人類)之劑量，較佳為大約3毫克至大約10克，更佳為大約10毫克至大約1.5克，最佳為約100毫克至約1000毫克/人/天，較佳係被分成例如相同大小之1-3份單一劑量。通常，兒童係接受成人劑量之一半。

醫藥組合物包含大約1%至大約95%，較佳為大約20%至大約90%活性成份。根據本發明之醫藥組合物可例如呈單位劑型，譬如呈安瓿瓶、小玻瓶、栓劑、糖衣錠、片劑或膠囊之形式。

本發明之醫藥組合物係以本質上已知之方式製備，例如利用習用溶解、凍乾、混合、粒化或調製方法。

較佳係使用活性成份之溶液，以及懸浮液，且尤其是等滲水溶液或懸浮液，例如，在經凍乾組合物之情況中，可包含單獨活性成份，或伴隨著載劑，例如甘露醇，以在使用之前製成此種溶液或懸浮液。醫藥組合物可經滅菌，及/或可包含賦形劑，例如防腐劑、安定劑、潤濕及/或乳化劑、增溶劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑，且係以本質上已知之方式製備，例如利用習用溶解或凍乾方法。該溶液或懸浮液可包含增加黏度物質，譬如羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯基四氫吡咯酮或明膠。

油中之懸浮液包含習用於注射目的之植物、合成或半合成油類作為油成份。因此，尤其是可指出液體脂肪酸酯類，其含有長鏈脂肪酸作為酸成份，其具有8-22，尤其是12-22個碳原子，例如月桂酸、十三酸、肉荳蔻酸、十五酸、棕

櫚酸、珠脂酸、硬脂酸、花生酸、正廿二烷酸，或相應不飽和酸，例如油酸、反油酸、順廿二烯酸、雲薹酸或亞麻仁油酸，若需要則添加抗氧化劑，例如維生素E、β-胡蘿蔔素或3,5-二-第三-丁基-4-羥基甲苯。此等脂肪酸酯類之醇成份具有最大6個碳原子，且為單-或聚羥基，例如單-、二-或三-羥基醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或戊醇，或其異構物，但尤其是二醇與甘油。因此，欲提及下述脂肪酸酯類實例：油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、"Labrafil M 2375"(聚氧化乙烯三油酸甘油酯, Gattefosse, Paris)、"Miglyol 812"(具有鏈長C8至C12之飽和脂肪酸之甘油三酯，Huls AG, Germany)，但尤其是植物油，譬如棉籽油、杏仁油、橄欖油、蓖麻油、芝麻油、大豆油，且更尤其是花生油。

注射組合物係於無菌條件下以習用方式製備；其亦適用於將組合物引進安瓿瓶或小玻瓶中，並密封容器。

供口服投藥之醫藥組合物可經由將活性成份與固體載劑合併，若需要則使所形成之混合物粒化，且若需要或必須，則於適當賦形劑添加後，將混合物加工處理成片劑、糖衣錠、核芯或膠囊而獲得。亦可將彼等併入塑膠載體中，其允許活性成份以經度量之量擴散或被釋出。

適當載劑係為尤其是填料，譬如糖類，例如乳糖、蔗糖、甘露醇或花楸醇，纖維素製劑及/或磷酸鈣，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣，及黏合劑，譬如澱粉糊劑，使用例如玉米、小麥、稻米或馬鈴薯澱粉、明膠、西黃蓍樹膠、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯基四氫

吡咯酮，及/或若需要則為崩解劑，譬如上文所提及之澱粉及/或羧甲基澱粉、交聯之聚乙烯基四氫吡咯酮、瓊脂、海藻酸或其鹽，譬如海藻酸鈉。賦形劑係為尤其是流動調節劑與潤滑劑，例如矽酸、滑石、硬脂酸或其鹽，譬如硬脂酸鎂或鈣，及/或聚乙二醇。糖衣錠核芯係具有適當視情況選用之腸溶性塗層，尤其是使用濃糖溶液，其可包含阿拉伯膠、滑石、聚乙烯基四氫吡咯酮、聚乙二醇及/或二氧化鈦，或適當有機溶劑中之塗覆溶液，或用於製備腸溶性塗層，適當纖維素製劑之溶液，譬如乙基纖維素酞酸酯或羥丙甲基纖維素酞酸酯。膠囊為製自明膠之乾充填膠囊，及製自明膠與增塑劑譬如甘油或花楸醇之軟性密封膠囊。乾充填膠囊可包含活性成份，呈顆粒形式，例如具有填料，譬如乳糖，黏合劑，譬如澱粉，及/或助流劑，譬如滑石或硬脂酸鎂，及若需要，則具有安定劑。在軟膠囊中，較佳係使活性成份溶解或懸浮於適當油性賦形劑中，譬如脂肪油類、石蠟油或液態聚乙二醇，亦可添加安定劑及/或抗細菌劑。可將染料或色素添加至片劑或糖衣錠塗層或膠囊殼中，例如用於確認目的，或表示活性成份之不同劑量。

組合

式(I)化合物亦可有利地與其他抗增生劑併用。此種抗增生劑，包括但不限於芳香酶抑制劑；抗雌激素劑；拓樸異構酶I抑制劑；拓樸異構酶II抑制劑；微管活性劑；烷基化劑；組織蛋白脫乙醯酶抑制劑；引致細胞分化過程之化合物；環氧化酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅瘤

抗代謝物；鉑化合物；瞄靶/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物，及其他抗血管生成化合物；瞄靶、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；促性腺激素釋放因子催動劑；抗雄性激素劑；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物回應改變劑；抗增生抗體；乙醯肝素酶抑制劑；Ras致癌基因異構重組物之抑制劑；調聚酶抑制劑；蛋白質降解體抑制劑；用於治療血液學惡性病症之藥劑；瞄靶、降低或抑制Flt-3活性之化合物；Hsp90抑制劑；天莫洛醯胺(temozolomide)(TEMODAL®)；及甲醯四氫葉酸。

於本文中使用之"芳香酶抑制劑"一詞，係關於抑制雌激素製造之化合物，意即受質雄烯二酮與睪酮之個別轉化成雌酮與雌二醇。此術語包括但不限於類固醇，尤其是阿塔美斯坦(atamestane)、約克美斯烷(exemestane)及弗美斯烷(formestane)，且特別是非類固醇，尤其是胺基導眠能(aminoglutethimide)、洛果乙醯胺(roglethimide)、吡啶并苯乙哌啶酮、三洛斯坦(trilostane)、睪丸內脂、酮基康唑(ketokonazole)、波羅唑(vorozole)、發德羅唑(fadrozole)、安那史唑(anastrozole)及列特羅唑(letrozole)。約克美斯烷(exemestane)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標AROMASIN。弗美斯烷(formestane)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標LENTARON。發德羅唑(fadrozole)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標AFEMA。安那史唑(anastrozole)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ARIMIDEX。列特羅唑(letrozole)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標FEMARA或FEMAR。胺

基導眠能(aminoglutethimide)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ORIMETEN。包含芳香酶抑制劑之化學治療劑之本發明組合，特別可用於治療激素受體陽性腫瘤，例如乳房腫瘤。

於本文中使用之"抗雌激素劑"一詞，係關於在雌激素受體層次下拮抗雌激素作用之化合物。此術語包括但不限於他摩西吩(tamoxifen)、弗爾威斯傳(fulvestrant)、瑞洛西吩(raloxifene)及瑞洛西吩(raloxifene)鹽酸鹽。他摩西吩(tamoxifen)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標NOLVADEX。瑞洛西吩(raloxifene)鹽酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標EVISTA。弗爾威斯傳(fulvestrant)可按US 4,659,516中所揭示者進行調配，或其可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標FASLODEX。包含抗雌激素劑之化學治療劑之本發明組合，特別可用於治療雌激素受體陽性腫瘤，例如乳房腫瘤。

於本文中使用之"抗雄激素劑"一詞，係關於能夠抑制雄激素之生物學作用之任何物質，且包括但不限於二卡如醯胺(bicalutamide)(CASODEX)，其可例如按US 4,636,505中所揭示者進行調配。

於本文中使用之"促性腺激素釋放因子催動劑"一詞，包括但不限於阿巴瑞利斯(abarelix)、郭捨瑞林(goserelin)及郭捨瑞林醋酸鹽。郭捨瑞林係揭示於US 4,100,274中，且可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ZOLADEX。阿巴瑞利斯(abarelix)可例如按US 5,843,901中所揭示者調配。

於本文中使用之"拓樸異構酶I抑制劑"一詞，包括但不限於拓波提肯(topotecan)、吉馬提肯(gimatecan)、伊利諾提肯(irinotecan)、喜樹鹼及其類似物、9-硝基喜樹鹼及巨分子喜樹鹼共軛物PNU-166148(WO99/17804中之化合物A1)。伊利諾提肯(irinotecan)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標CAMPTOSAR。拓波提肯(topotecan)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標HYCAMTIN。

於本文中使用之"拓樸異構酶II抑制劑"一詞，包括但不限於蒽環素，譬如多克索紅菌素(包括微脂粒配方，例如CAELYX)、道諾紅菌素、表紅菌素、依達紅菌素與內莫紅菌素(nemorubicin)、蒽醌絲裂黃酮(mitoxantrone)與洛索山酮(losoxantrone)，及鬼臼素衣托糖苷(etoposide)與天尼苷(teniposide)。衣托糖苷(etoposide)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ETOPOPHOS。天尼苷(teniposide)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標VM 26-BRISTOL。多克索紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ADRIBLASTIN或ADRIAMYCIN。表紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標FARMORUBICIN。依達紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ZAVEDOS。絲裂黃酮(mitoxantrone)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標NOVANTRON。

"微管活性劑"一詞係關於微管安定化、微管去安定化劑及微管素聚合抑制劑，包括但不限於紅豆杉烷類，例如培克里他索(paclitaxel)與多謝他索(docetaxel)，長春花植物鹼，

例如長春花鹼，尤其是長春花鹼硫酸鹽，長春新鹼，尤其是長春新鹼硫酸鹽，以及威諾賓(vinorelbine)、迪斯可得內酯(discodermolide)、胭脂素及艾波希酮(epothilone)及其衍生物，例如艾波希酮B或D或其衍生物。培克里他索(paclitaxel)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如紅豆杉醇(TAXOL)。多謝他索(docetaxel)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標TAXOTERE。長春花鹼硫酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標VINBLASTIN R.P。長春新鹼硫酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標FARMISTIN。迪斯可得內酯(discodermolide)可例如按US 5,010,099中所揭示者獲得。亦包括者為艾波希酮衍生物，其係揭示於WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461及WO 00/31247中。尤佳者為艾波希酮A及/或B。

於本文中使用之"烷基化劑"一詞，包括但不限於環磷醯胺、依發斯醯胺(ifosfamide)、苯丙胺酸氮芥或亞硝基脲(BCNU或Gliadel)。環磷醯胺可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標CYCLOSTIN。依發斯醯胺(ifosfamide)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標HOLOXAN。

"組織蛋白脫乙醯酶抑制劑"或"HDAC抑制劑"術語，係關於會抑制組織蛋白脫乙醯酶且具有抗增生活性之化合物。這包括揭示於WO 02/22577中之化合物，尤其是N-羥基-3-[4-[[(2-羥乙基)[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺、N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺及其藥學上可接受之鹽。其進一

步尤其是包括癸二醯基醯基苯胺異羥肪酸(SAHA)。

"抗贅瘤抗代謝物"一詞，包括但不限於5-氟尿嘧啶或5-FU、卡配西塔賓(capecitabine)、真西塔賓(gemcitabine)、DNA去甲基化劑，譬如5-氮胞苷，與得西塔賓(decitabine)、胺甲喋呤及伊達催克沙特(edatrexate)，以及葉酸拮抗劑，譬如佩美催西得(pemetrexed)。卡配西塔賓(capecitabine)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標XELODA。真西塔賓(gemcitabine)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標GEMZAR。亦包括者為單株抗體搓史圖諸馬伯(trastuzumab)，其可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標HERCEPTIN。

於本文中使用之"鉑化合物"一詞，包括但不限於碳氯胺鉑、順氯胺鉑、順氯胺鉑及草酸鉑。碳氯胺鉑可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標CARBOPLAT。草酸鉑可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ELOXATIN。

於本文中使用之"瞄靶/降低蛋白質或脂質激酶活性；或蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；或其他抗血管生成化合物"一詞，包括但不限於：蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑，或脂質激酶抑制劑，例如：

a)瞄靶、降低或抑制血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制PDGFR活性之化合物，尤其是抑制PDGF受體之化合物，例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如愛馬汀尼伯(imatinib)、SU01、SU6668及GFB-111；

b)瞄靶、降低或抑制成纖維細胞生長因子受體(FGFR)活性之化合物；

c) 瞄靶、降低或抑制似胰島素生長因子受體I(IGF-IR)活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制IGF-IR活性之化合物，尤其是抑制IGF-IR受體之化合物，譬如WO 02/092599中所揭示之化合物；

d) 瞄靶、降低或抑制Trk受體酪胺酸激酶族群活性之化合物；

e) 瞄靶、降低或抑制Axl受體酪胺酸激酶族群活性之化合物；

f) 瞄靶、降低或抑制c-Met受體活性之化合物；

g) 瞄靶、降低或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶活性之化合物；

h) 瞄靶、降低或抑制C-Kit受體酪胺酸激酶-(部份PDGFR族群)活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制c-Kit受體酪胺酸激酶族群活性之化合物，尤其是抑制c-Kit受體之化合物，例如愛馬汀尼伯(imatinib)；

i) 瞄靶、降低或抑制c-Abl族群成員及其基因稠合產物(例如BCR-Abl激酶)活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制c-Abl族群成員及其基因融合產物活性之化合物，例如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如愛馬汀尼伯(imatinib)；PD180970；AG957；NSC 680410；或PD173955，得自ParkeDavis；

j) 瞄靶、降低或抑制蛋白質激酶C(PKC)成員與絲胺酸/蘇胺酸激酶之Raf族群，MEK、SRC、JAK、FAK、PDK及Ras/MAPK族群成員或PI(3)激酶族群或PI(3)激酶相關激酶族群及/或環素依賴性激酶族群(CDK)成員活性之化合物，且尤其是

US 5,093,330 中所揭示之星形孢素衍生物，例如米多星孢素；其他化合物之實例，包括例如 UCN-01、沙吩果 (safingol)、BAY 43-9006、布里歐制菌素 1、培利弗辛 (Perifosine)；依莫弗辛 (Ilmofosine)；RO 318220 與 RO 320432；6976；Isis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物，譬如 WO 00/09495 中所揭示者；FTI；PD184352 或 QAN697 (P13K 抑制劑)；

k) 瞄靶、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，包括愛馬汀尼伯 (imatinib) 甲烷磺酸鹽 (GLEEVEC) 或色磷素。色磷素較佳為低分子量 (Mr < 1500) 化合物或其藥學上可接受之鹽，尤其是選自苯亞甲基丙二腈種類或 S-芳基苯丙二腈或雙受質喹啉種類化合物之化合物，更尤其是任何選自包括以下之化合物，色磷素 A23/RG-50810；AG 99；色磷素 AG 213；色磷素 AG 1748；色磷素 AG 490；色磷素 B44；色磷素 B44 (+) 對掌異構物；色磷素 AG 555；AG 494；色磷素 AG 556、AG 957 及金鋼磷素 (adaphostin)(4-{[(2,5-二羥苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金鋼烷酯；NSC 680410、金鋼磷素 (adaphostin))；及

l) 瞄靶、降低或抑制受體酪胺酸激酶之表皮生長因子族群 (EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4 為同種-或異種二聚體) 活性之化合物，譬如瞄靶、降低或抑制表皮生長因子受體族群活性之化合物，其尤其是會抑制 EGF 受體酪胺酸激酶族群成員例如 EGF 受體、ErbB2、ErbB3 及 ErbB4，或結合至 EGF 或 EGF 相關配位體之化合物、蛋白質或抗體，且特別是在

WO 97/02266，例如實例39化合物，或EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 及尤其是WO 96/30347 (例如稱為CP 358774之化合物), WO 96/33980 (例如化合物ZD 1839) 及WO 95/03283 (例如化合物ZM105180) 中所一般性且明確揭示之化合物、蛋白質或單株抗體；例如搓史圖諸馬伯 (trastuzumab)(HERCEPTIN)、些圖西馬伯 (cetuximab)、愛瑞沙 (Iressa)、塔西發 (Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3及7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物，其係揭示於WO 03/013541中。

其他抗血管生成化合物，包括對其活性具有另一種機制之化合物，例如與蛋白質或脂質激酶抑制不相關，例如酞胺哌啶酮 (THALOMID) 與TNP-470。

瞄靶、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物，係為例如磷酸酶1、磷酸酶2A、PTEN或CDC25抑制劑，例如奧克達 (okadaic) 酸或其衍生物。

引致細胞分化過程之化合物，係為例如視黃酸、α-γ-或δ-母育酚或α-γ-或δ-母育三烯酚。

於本文中使用之環氧化酶抑制劑一詞，包括但不限於例如Cox-2抑制劑、5-烷基取代之2-芳胺基苯基醋酸及衍生物，譬如塞拉庫西比 (celecoxib)(CELEBREX)、羅費庫西比 (rofecoxib) (VIOXX)、依托庫西比 (etoricoxib)、維德庫西比 (valdecoxib) 或5-烷基-2-芳胺基苯基醋酸，例如5-甲基-2-(2'-氯基-6'-氟基苯胺基)苯基醋酸，魯米庫西比 (lumiracoxib)。

於本文中使用之"雙膦酸鹽"一詞，包括但不限於衣利宗(etridonic)、可洛宗(clodronic)、太魯宗(tiludronic)、帕米宗(pamidronic)、阿連宗(alendronic)、愛邦宗(ibandronic)、利些宗(risedronic)及卓列宗(zoledronic)酸。"衣利宗(etridonic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標DIDRONEL。"可洛宗(clodronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標BONEFOS。"太魯宗(tiludronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標SKELID。"帕米宗(pamidronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標AREDIA™。"阿連宗(alendronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標FOSAMAX。"愛邦宗(ibandronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標BONDRANAT。"利些宗(risedronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ACTIONEL。"卓列宗(zoledronic)酸"可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ZOMETA。

"mTOR抑制劑"一詞，係關於會抑制雷帕霉素之哺乳動物標的(mTOR)且具有抗增生活性之化合物，譬如喜洛利莫斯(sirolimus)(Rapamune®)、約洛利莫斯(everolimus)(Certican™)、CCI-779及ABT578。

於本文中使用之"乙醯肝素酶抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制肝素硫酸鹽降解之化合物。此術語包括但不限於PI-88。

於本文中使用之"生物回應改變劑"一詞，係指淋巴細胞活素或干擾素，例如干擾素γ。

於本文中使用之"Ras致癌基因異構重組物(例如H-Ras、K-Ras或N-Ras)之抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制Ras致癌基因活性之化合物，例如"法呢基轉移酶抑制劑"，例如L-744832、DK8G557或P115777 (Zarnestra)。

於本文中使用之"調聚酶抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制調聚酶活性之化合物。瞄靶、降低或抑制調聚酶活性之化合物，尤其是抑制調聚酶受體之化合物，例如調聚制菌素。

於本文中使用之"甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物。瞄靶、降低或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物，係為例如印度大麻醯胺或其衍生物。

於本文中使用之"蛋白質降解體抑制劑"一詞，係指瞄靶、降低或抑制蛋白質降解體活性之化合物。瞄靶、降低或抑制蛋白質降解體活性之化合物，包括例如PS-341與MLN 341。

於本文中使用之"間質金屬蛋白酶抑制劑"或("MMP抑制劑")一詞，包括但不限於膠原擬肽與非擬肽抑制劑、四環素衍生物，例如異羥肪酸酯擬肽抑制劑貝替制菌素(batimastat)及其口服生物可利用類似物，馬利制菌素(marimastat)(BB-2516)、普利諾制菌素(prinomastat)(AG3340)、美塔制菌素(metastat)(NSC683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

於本文中使用之"用於治療血液學惡性病症之藥劑"一

詞，包括但不限於似FMS酪胺酸激酶抑制劑，例如瞄靶、降低或抑制似FMS酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物；干擾素、1-b-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(ara-c)及雙硫凡(bisulfan)；與ALK抑制劑，例如瞄靶、降低或抑制造形淋巴瘤激酶之化合物。

瞄靶、降低或抑制似FMS酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物，尤其是抑制Flt-3R受體激酶族群成員之化合物、蛋白質或抗體，例如PKC412、米多星孢素、星形孢素衍生物、SU11248及MLN518。

於本文中使用之"HSP90抑制劑"一詞，包括但不限於瞄靶、降低或抑制HSP90之內在ATPase活性之化合物；經由泛素蛋白質降解體途徑降解、瞄靶、降低或抑制HSP90委託蛋白質之化合物。瞄靶、降低或抑制HSP90之內在ATPase活性之化合物，係為尤其是抑制HSP90之ATPase活性之化合物、蛋白質或抗體，例如17-烯丙基胺基、17-脫甲氧基吉丹那霉素(17AAG)、吉丹那霉素(geldanamycin)衍生物；其他吉丹那霉素相關化合物；根生霉素及HDAC抑制劑。

於本文中使用之"抗增生抗體"一詞，包括但不限於搓史圖諸馬伯(trastuzumab)(Herceptin™)、搓史圖諸馬伯(trastuzumab)-DM1、婀羅提尼伯(erlotinib)(Tarceva™)、貝發西馬伯(bevacizumab)(Avastin™)、利圖西馬伯(rituximab)(Rituxan®)、PRO64553(抗-CD40)及2C4抗體。所謂抗體係意指例如製自至少2種完整抗體之完整單株抗體、多株抗體、多專一性抗體，及抗體片段，只要其顯示所要之生物學活性即可。

對於急性髓樣白血病(AML)之治療，式(I)化合物可併用標準白血病療法，尤其是與用於治療AML之療法併用。特定言之，式(I)化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或可用於治療AML之其他藥物合併投藥，譬如道諾紅菌素、亞德里亞霉素、Ara-C、VP-16、天尼苷(teniposide)、絲裂黃酮(mitoxantrone)、依達紅菌素、碳氯胺鉑及PKC412。

"抗白血病化合物"一詞，包括例如Ara-C，嘧啶類似物，其係為脫氧胞苷之2'-α-羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括者為次黃嘌呤之嘌呤類似物、6-巰基嘌呤(6-MP)及弗達拉賓(fludarabine)磷酸鹽。

瞄靶、降低或抑制組織蛋白脫乙醯酶(HDAC)抑制劑活性之化合物，譬如丁酸鈉與癸二醯基醯基苯胺異羥肪酸(SAHA)，會抑制被稱為組織蛋白脫乙醯酶之酵素活性。專一HDAC抑制劑，包括MS275、SAHA、FK228(以前為FR901228)、三氯制菌素(Trichostatin)A及US 6,552,065中所揭示之化合物，特別是N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其藥學上可接受之鹽，與N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其藥學上可接受之鹽，尤其是乳酸鹽。

瞄靶、降低或抑制絲胺酸/蘇胺酸mTOR激酶活性之化合物，係為尤其是抑制mTOR激酶族群成員之化合物、蛋白質或抗體，例如RAD、RAD001、CCI-779、ABT578、SAR543、雷帕霉素及其衍生物；得自Ariad之AP23573；約洛利莫斯

(everolimus)(CERTICAN)；及喜洛利莫斯(sirolimus)。

於本文中使用之生長激素釋放抑制因子受體拮抗劑，係指瞄靶、治療或抑制生長激素釋放抑制因子受體之藥劑，譬如歐克催利得(octreoride)與SOM230。

腫瘤細胞傷害途徑係指譬如電離輻射之途徑。上文與後文所指之"電離輻射"一詞，係意謂以無論是電磁射線(譬如X-射線與γ射線)或粒子(譬如α與β粒子)所發生之電離輻射。電離輻射係被提供但不限於放射療法中，且為此項技藝中已知。參閱Hellman, 放射療法之原理, 癌症, 在腫瘤學原理與實務中, Devita等人編著, 第4版, 第1卷, 第248-275頁(1993)。

於本文中使用之EDG黏合劑一詞，係指調制淋巴細胞再循環之免疫抑制劑種類，譬如FTY720。

攝提肯(CERTICAN)(約洛利莫斯(everolimus), RAD)為一種研究之新穎增生訊息抑制劑，其會預防T-細胞與血管平滑肌細胞增生。

核糖核苷酸還原酶抑制劑一詞，係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括但不限於弗達拉賓(fludarabine)及/或阿拉伯糖胞苷(ara-C)、6-硫基鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉利賓(cladribine)、6-巰基嘌呤(尤其是併用ara-C抵抗ALL)及/或戊托制菌素(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑係為尤其是羥基脲或2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物，譬如Nandy等人, Acta Oncology, 第33卷, 第8期, 第953-961頁(1994)中所提及之PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7或PL-8。

於本文中使用之"S-腺苷甲硫胺酸脫羧酶抑制劑"一詞，包括但不限於US 5,461,076中所揭示之化合物。

亦包括者特別是VEGF之化合物、蛋白質或單株抗體，其係揭示於WO 98/35958中，例如1-(4-氯基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)吠呫或其藥學上可接受之鹽，例如琥珀酸鹽，或在WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819及EP 0 769 947中；如由Prewett等人, Cancer Res, 第59卷, 第5209-5218頁 (1999)；Yuan等人, Proc Natl Acad Sci USA, 第93卷, 第14765-14770頁 (1996)；Zhu等人, Cancer Res, 第58卷, 第3209-3214頁 (1998)；及Mordenti等人, Toxicol Pathol, 第27卷, 第1期, 第14-21頁 (1999)所描述者；在WO 00/37502與WO 94/10202中；制血管生成素，由O'Reilly等人, Cell, 第79卷, 第315-328頁 (1994)所描述；內抑制素，由O'Reilly等人, Cell, 第88卷, 第277-285頁 (1997)所描述；鄰胺基苯甲酸醯胺類；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝發西馬伯(bevacizumab)；或抗-VEGF抗體或抗-VEGF受體抗體，例如rhuMAb與RHUFab，VEGF阿普塔體(aptamer)，例如馬古功(Macugon)；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgG1抗體、血管酵素(RPI 4610)及亞威斯坦(Avastan)。

於本文中使用之光動態療法，係指利用某些稱為光敏化劑之化學品以治療或預防癌症之療法。光動態療法之實例，包括以譬如VISUDYNE與波非莫(porfimer)鈉之藥劑治療。

於本文中使用之制血管類固醇，係指阻斷或抑制血管生成之藥劑，譬如恩尼可塔維(anecortave)、氟羥脫氫皮質甾醇、氫基可體松、11-α-表氫皮質固醇、11-脫氧皮醇、17α-

羥孕甾酮、皮質酮、去氧皮質酮、睾酮、雌酮及地塞米松。

含有皮質類固醇之植入物，係指譬如膚輕松、地塞米松之藥劑。

其他化學治療劑，包括但不限於植物鹼、激素劑及拮抗劑；生物回應改變劑較佳為淋巴細胞活素或干擾素；反有意義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物；或雜項藥劑或具有其他或未知作用機制之藥劑。

藉由密碼編號、總稱或商標名所確認之活性劑結構，可取自標準綱要"Merck索引"之實際版，或取自資料庫，例如國際專利(例如IMS世界公報)。

可併用式(I)化合物之上文所提及化合物，可按此項技藝中所述製備與投藥，譬如上文引述之文件中所述。

式(I)化合物亦可有利益地併用已知治療方法，例如激素或尤其是放射之投藥。

式(I)化合物特別可作為放射敏化劑使用，尤其是用於治療顯示對放射療法之不良敏感性之腫瘤。

所謂"組合"係指無論是一種呈劑量單位形式之固定組合，或供合併投藥之配件套組，其中式(I)化合物與組合配對物可獨立地同時或個別地在時間間隔內投藥，尤其是允許組合配對物顯示協力，例如增效之作用或其任何組合。

【實施方式】

實例

下述實例係用以說明本發明而非限制其範圍：

縮寫

DMSO	二甲亞碸
ES-MS	電噴霧質量光譜法
EtOAc	醋酸乙酯
HPLC	高壓液相層析法
mL	毫升
NMR	核磁共振
RT	室溫
$^{A}t_{RET}$	HPLC滯留時間，以分鐘表示(方法A)
$^{B}t_{RET}$	HPLC滯留時間，以分鐘表示(方法B)
$^{C}t_{RET}$	HPLC滯留時間，以分鐘表示(方法C)
$^{D}t_{RET}$	HPLC滯留時間，以分鐘表示(方法D)
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃
TMSCl	氯化三甲基矽烷

在未給予溫度之情況下，反應係在環境(室)溫度下進行。

溶劑之比例，例如在溶離劑或溶劑混合物中，係以體積體積比($^{v}/_{v}$)表示。

合成

急驟式層析係利用矽膠(Merck；40-63微米)進行。關於薄層層析，係使用預先塗覆之矽膠(Merck 60 F254)板。成份之偵測係藉由UV光(254毫微米)施行。HPLC係進行於Agilent HP 1100上，使用Nucleosil 100-3 C_{18} HD 125 x 4.0毫米管柱(1毫升/分鐘；20-100% NeCN/0.1% TFA，在7分鐘內)(方法A)；SpectraSystem SP8800/UV2000，使用Nucleosil 100-5 C_{18} AB 250 x 4.6

毫米管柱(2毫升/分鐘；2-100% MeCN/0.1% TFA，在10分鐘內)(方法B)；使用Chromalith Speed ROD RP18 50-4.6毫米管柱(Merck)(2毫升/分鐘；2-100% MeCN/0.1% TFA，在2分鐘內)(方法C)；或C8 2.1-50毫米3微米管柱(Waters)(2毫升/分鐘；5-95% MeCN/0.1% TFA，在2分鐘內)(方法D)。^{1}H-NMR度量係於Varian Gemini 400或Bruker DRX 500光譜儀上進行，使用四乙基矽烷作為內標準物。化學位移係以距四乙基矽烷低磁場之ppm表示，而偶合常數(J)係以赫茲(Hz)表示。電噴霧質譜係以Fisons儀器VG平台II獲得。熔點係以Buchi 510熔點測定裝置度量。使用市購可得之溶劑與化學品供合成。

分析HPLC條件：

系統1

線性梯度20-100% CH_3CN (0.1% TFA)與H_2O (0.1% TFA)，在7分鐘內，+2分鐘100% CH_3CN (0.1% TFA)；於215毫微米下偵測，流率1毫升/分鐘，在30℃下。管柱：Nucleosil 100-3 C18HD (125 x 4毫米)。

系統2

線性梯度2-100% CH_3CN (0.1% TFA)與H_2O (0.1% TFA)，在7分鐘內，+2分鐘100% CH_3CN (0.1% TFA)；於215毫微米下偵測，流率1毫升/分鐘，在30℃下。管柱：Nucleosil 100-3 C18HD (125 x 4毫米)。

實例1

3-{7-胺基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚

使已溶於THF (6毫升)中之6-(3-苄氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺(階段**1.1**)(25毫克，0.051毫莫耳)，於Pd/C (10% Engelhard 4505，6毫克)存在下氫化13小時。於過濾及在減壓下蒸發溶劑後，使殘留物急驟式層析(矽膠，CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3 = 95：5：0.1)，而得實例**1**化合物，為白色固體(14毫克，0.035毫莫耳；70%)：ES-MS：M+H = 401.1, R_f (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3 = 90：10：0.1) = 0.33, HPLC：$^A t_{Ret}$ = 2.77分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.59 (s, 1H, OH), 8.58/8.18 (s/s, 1H/1H, 吡唑并嘧啶基), 8.01 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 7.48 (s, 2H, NH_2), 7.32 (t, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OH), 6.99 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 6.96 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OH), 6.93 (s, 1H, 苯基-OH), 6.80 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OH), 3.17/2.48 (m/m, 4H/4H, 六氫吡啡基), 2.24 (s, 3H, CH_3).

階段1.1 6-(3-苄氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

將已溶於EtOH (1毫升)中之4-(4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(階段**1.2**)(100毫克，0.388毫莫耳)、2-(3-苄氧基-苯基)-3-酮基-丙腈(階段**1.3**)(98毫克，0.388毫莫耳)、HCl (2.5 mM，在EtOH中；1.55毫莫耳，0.9毫升)，於室溫下攪拌17小時。於添加H_2O (4毫升)與K_2CO_3 (250毫克)後，以CH_2Cl_2 (20毫升，2 x)萃取反應混合物。將合併之有機相以H_2O (10毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，於減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，2.5 x 15公分，CH_2Cl_2 / MeOH = 9：1)，而得階段**1.1**化合物，為白色固體(60毫克，0.122毫莫耳；32%)；

ES-MS：M+H = 491.0, R_f(CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3 = 90： 10： 0.1) = 0.42；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 4.69 分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.79/8.21 (s/s, 1H/1H, 吡唑并嘧啶基), 8.03 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 7.53 (s, 2H, NH_2), 7.44 (m, 5H, 苄基), 7.32 (t, 8.5 Hz, 1H, 苯基 -OH), 7.29 (s, 1H, 苯基 -OH), 7.13 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基 -OH), 7.06 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基 -OH), 6.97 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 5.19 (s, 2H, 苄基), 3.17/2.48 (m/m, 4H/4H, 六氫吡啡基), 2.24 (s, 3H, CH_3).

階段 1.2 4-(4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基)-2H-吡唑-3-基胺

將已溶於AcOH中之2-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-3-酮基-丙腈(階段**1.4**)(370毫克，1.52毫莫耳)、肼單水合物(0.185毫升，3.8毫莫耳)，於98℃下攪拌3小時。於冷卻至室溫後，添加H_2O(8毫升)與濃HCl(0.8毫升)，並將反應混合物在回流下攪拌20分鐘。於冷卻至室溫後，藉由慢慢添加NH_3(25%)，將反應混合物調整成鹼性pH。濾出所沉澱之物質，並保持，以進一步純化。將反應溶液以CH_2Cl_2(50毫升，3 x)萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在減壓下濃縮。將已沉澱與萃取之物質合併，並急驟式層析(矽膠，3.0 x 18公分，CH_2Cl_2/ MeOH / NH_3 = 9： 1： 01)，獲得階段**1.2**化合物，為白色固體；(277毫克，1.08毫莫耳；71%)；ES-MS：M+H = 258.1, R_f(CH_2Cl_2 /MeOH / NH_3 = 90： 10： 0.1) = 0.28；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 4.33 分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 11.55 (s/寬廣, 1H, NH), 7.55 (s, 1H, 吡咯基), 7.35 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 6.91 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 4.55 (s/寬

廣, 2H, NH_2), 3.10/2.46 (m/m, 4H/4H, 六氫吡呾基), 2.23 (s, 3H, CH_3).

階段 1.3 2-(3-苄氧基-苯基)-3-酮基-丙腈

於 Ar 下，在 20 分鐘期間，使 Na (260 毫克，11.3 毫莫耳) 溶於無水 EtOH (11 毫升) 中。添加 (3-苄氧基-苯基)-乙腈 (1.9 克，8.68 毫莫耳) 與甲酸乙酯 (1.05 毫升，13.0 毫莫耳) 後，將反應混合物於回流下攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑後，添加 H_2O (20 毫升)，並藉由添加 AcOH 調整至 pH = 4.0，以 CH_2Cl_2 (30 毫升，2 x) 萃取反應懸浮液。將合併之有機相以 H_2O (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，在減壓下濃縮，並急驟式層析 (矽膠，4.5 x 25 公分，CH_2Cl_2 / MeOH = 98：2)，獲得階段 **1.3** 化合物，為白色固體 (780 毫克，3.11 毫莫耳；36%)；ES-MS：M-H = 250.0, R_f (CH_2Cl_2 / MeOH = 95：5) = 0.49；HPLC：$^{A}t_{Ret}$ = 6.07 分鐘. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：7.45-7.25/6.98-6.88 (m/m, 8H, 芳基), 5.09 (s, 2H, CH_2), 3.98 (s, 2H, CH_2).

階段 1.4 2-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-3-酮基-丙腈

於 Ar 下，在 10 分鐘期間，使 Na 160 毫克 (7.0 毫莫耳) 溶於無水 EtOH (6 毫升) 中。添加 [4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-乙腈 (階段 **1.5**)(1 克，4.64 毫莫耳) 與甲酸乙酯 (0.56 毫升，7.0 毫莫耳) 後，將反應混合物於回流下攪拌 1 小時。在以醚 (50 毫升，3 x) 洗滌反應漿液後，使固體殘留物溶於 H_2O (60 毫升) 中，並藉由添加 AcOH，調整至 pH = 3.9。以 CH_2Cl_2 (50 毫升，3 x) 萃取水溶液。將合併之有機相以 H_2O (50 毫升) 洗滌。將兩水相合併，並凍乾。使所形成之殘留物自 MeOH / CH_2Cl_2

結晶，而得階段**1.4**化合物，為白色結晶(721毫克，3.0毫莫耳；64%)；ES-MS：M+H＝244.1；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝2.43分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：化合物在溶液中形成互變異構平衡：7.87/7.77 (s/s, 1H, CH=/CH-OH), 7.53/7.17 (d/d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 7.84/7.82 (d/d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 3.10 (m, 4H, 六氫吡啡基), 2.57/2.51 (m/m, 4H, 六氫吡啡基), 2.29/2.26 (s, 3H, CH_3).

階段1.5 [4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-乙腈

將已溶於1,2-二甲氧基乙烷(70毫升)中之(4-溴苯基)-乙腈(5克，25.5毫莫耳)、1-甲基-六氫吡啡(3.4毫升，30.6毫莫耳)、K_2CO_3(7.68克，35.7毫莫耳)、$Pd(AcO)_2$(280毫克，1.275毫莫耳)、2-(二-第三-丁基膦基)-聯苯(1.14克，3.825毫莫耳)，於Ar及85℃下，攪拌20小時。添加H_2O(100毫升)後，將反應混合物以CH_2Cl_2(100毫升，3 x)萃取。將合併之有機相以H_2O(100毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，於減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，4.5 x 34公分，CH_2Cl_2/MeOH＝95：5)，獲得階段**1.5**化合物，為白色固體(2.8克，13毫莫耳；51%)；ES-MS：M+H＝216.1；R_f(CH_2Cl_2/MeOH＝9：1)＝0.47；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝2.24分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：7.14/6.91 (d/d, 9.5 Hz, 2H/2H, 苯基), 7.53 (s, 2H, NH_2), 7.44 (m, 5H, 苄基), 7.32 (t, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OH), 7.29 (s, 1H, 苯基-OH), 3.84 (s, 2H, 苄基), 3.09/2.42 (t/t, 5.0 Hz, 4H/4H, 六氫吡啡基), 2.18 (s, 3H, CH_3).

實例2

6-(3-甲氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并

[1,5-a]嘧啶-7-基胺

類似實例**1**化合物之製備，6-(3-甲氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺係藉由階段**1.2**化合物與2-(3-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈(階段**2.1**)之縮合而合成。產率：48%，固體粉末；ES-MS：M+H＝415.1；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.45分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.59/8.23 (s/s, 1H/1H, 吡唑并嘧啶基), 8.06 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 7.55 (s, 2H, NH_2), 7.43 (t, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OMe), 7.10 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OMe), 7.08 (s, 1H, 苯基-OMe), 6.80 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OMe), 6.98 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 3.83 (s, 3H, CH_3-O), 3.16/2.47 (m/m, 4H/4H, 六氫吡啡基), 2.25 (s, 3H, CH_3).

階段2.1 2-(3-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈

2-(3-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成：產率：76%；白色粉末；ES-MS：M-H＝174.0；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝4.75分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：化合物在溶液中形成互變異構平衡： 8.09/7.67 (s/s, 1H, CH=/CH-OH), 7.38-7.23 (m, 2H, 苯基), 7.01-6.97 (m, 1H, 苯基), 6.88-6.79 (m, 1H, 苯基), 3.74 (s/寬廣, 3H, CH_3-O).

實例3

6-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

類似實例**1**化合物之製備，6-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺係藉由階段**1.2**化合物與2-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈(階段**3.1**)之

縮合而合成。產率：44%，固體粉末；ES-MS：M+H＝445.0；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.77 分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.59/8.23 (s/s, 1H/1H, 吡唑并嘧啶基), 8.06 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 7.55 (s, 2H, NH_2), 7.43 (t, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OMe), 7.10 (d, 8.4 Hz, 1H, 苯基-OMe), 7.57 (s, 2H, NH_2), 7.01 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 6.89 (s, 2H, , 苯基-OMe), 6.54 (s, 1H, 苯基-OMe), 3.83 (s, 6H, CH_3-O), 3.16/2.47 (m/m, 4H/4H, 六氫吡哄基), 2.24 (s, 3H, N-CH_3).

階段 3.1　2-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈

2-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成。產率：48%；白色粉末；ES-MS：M+H＝206.0；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝4.79 分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：化合物在溶液中形成互變異構平衡：8.11/7.68 (s/s, 1H, CH=/CH-OH), 6.85/6.54 (s/s, 2H, , 苯基), 6.44/6.38 (s/s, 1H, 苯基), 3.74 (s/ 寬廣, 6H, CH_3-O).

實例 4

6-(3-苄氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

藉由階段 1.1 中所揭示之步驟製成。

實例 5-69

表 1 中所列示之下述實例係類似實例**1**之製備合成。用於製備實例**5-69**化合物而不能市購取得之中間物之合成，係描述於表 1 下方文字中。在標題化合物帶有自由態胺基之情況中(實例 52-54)，最後產物係於 Pd/C (10%) 存在下，在 THF/MeOH 中，於數小時期間，藉由氫化作用，自其相應帶有硝

基官能基之先質產生。

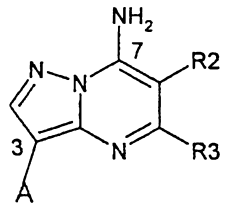
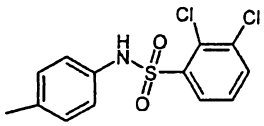
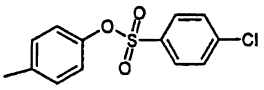
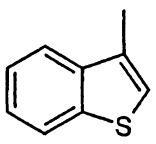
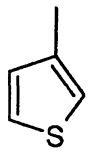
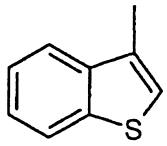
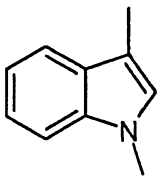


表 1

Nb.	A	R2	R3	分析數據
5	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	4-氯苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 419.0/421.0; HPLC^A t_{Ret} = 3.71 分鐘
6	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	3-氯苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 419.0/421.0; HPLC^A t_{Ret} = 3.92 分鐘
7	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 385.1; HPLC^A t_{Ret} = 3.31 分鐘
8	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	苯基	甲基	ES-MS $[M+1]^+$ = 399.1; HPLC^A t_{Ret} = 3.34 分鐘
9	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	甲基	苯基	ES-MS $[M+1]^+$ = 399.0; HPLC^A t_{Ret} = 3.36 分鐘

Nb.	A	R2	R3	分析數據
10	4-二甲胺基苯基		H	熔點 143-146℃； R_f(CH_2Cl_2/MeOH = 98：2)：0.32 ES-MS $[M+1]^+$ = 552.8; HPLC^A t_{Ret} = 4.72 分鐘
11	4-二甲胺基苯基		H	熔點 186-188℃； R_f(CH_2Cl_2/MeOH = 98：2)：0.50; ES-MS $[M+1]^+$ = 519.8; HPLC^A t_{Ret} = 5.27 分鐘
12	苯基	4-甲氧苯基	甲基	ES-MS $[M+1]^+$ = 331.1; HPLC^B t_{Ret} = 6.4 分鐘
13	4-甲氧基-苯基	苯基	甲基	ES-MS $[M+1]^+$ = 331.1; HPLC^B t_{Ret} = 6.3 分鐘

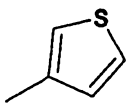
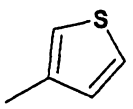
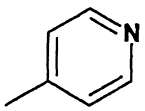
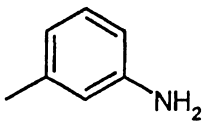
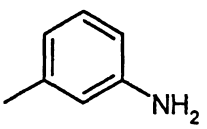
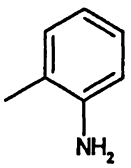
Nb.	A	R2	R3	分析數據
14	4-甲氧基-苯基	4-溴苯基	甲基	ES-MS $[M+1]^+$ = 408.9/410.9; HPLC^B t_{Ret} = 7.1 分鐘
15	苯基	4-溴苯基	甲基	ES-MS $[M+1]^+$ = 378.9/380.9; HPLC^B t_{Ret} = 7.0 分鐘
16	苯基	2,6-二氯苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 354.9/356.9; HPLC^B t_{Ret} = 7.9 分鐘
17	3-甲氧基-苯基	苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 317.1; HPLC^B t_{Ret} = 6.8 分鐘
18	Br	H	苯基	ES-MS $[M+1]^+$ = 288.9/290.9; HPLC^B t_{Ret} = 6.3 分鐘
19	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 441.0; HPLC^A t_{Ret} = 1.91 分鐘
20	4-溴苯基	H	苯基	ES-MS $[M+1]^+$ = 367.0; HPLC^A t_{Ret} = 2.56 分鐘

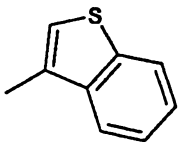
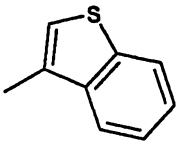
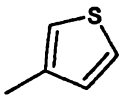
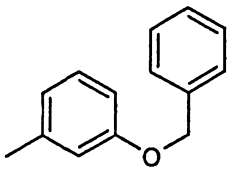
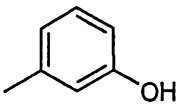
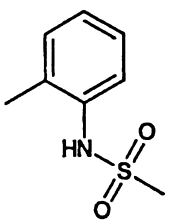
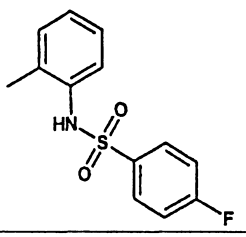
Nb.	A	R2	R3	分析數據
21	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 391.1; HPLC^A t_{Ret} = 1.49 分鐘
22		3-甲氧苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 373.2; HPLC^C t_{Ret} = 2.22 分鐘
23	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	苄基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 399.2; HPLC^C t_{Ret} = 1.79 分鐘
24	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	3-甲氧苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 415.2; HPLC^C t_{Ret} = 1.82 分鐘
25	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 438.2; HPLC^C t_{Ret} = 1.91 分鐘
26	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	4-甲氧苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 415.2; HPLC^C t_{Ret} = 2.04 分鐘
27	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	2-甲氧苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 415.2; HPLC^C t_{Ret} = 1.75 分鐘

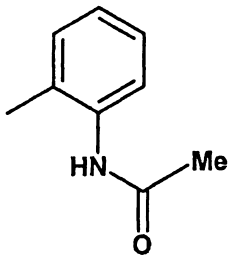
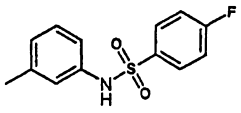
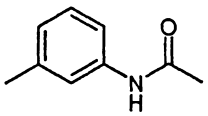
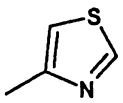
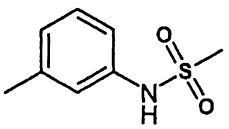
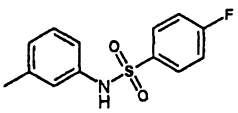
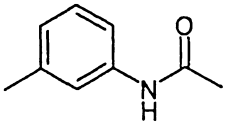
Nb.	A	R2	R3	分析數據
28	吡啶-3-基	3-甲氧苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 318.6; HPLC^C t_{Ret} = 1.84 分鐘
29	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	3-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 401.6; HPLC^A t_{Ret} = 1.78 分鐘
30	2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	3-苄氧基苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 521.3; HPLC^C t_{Ret} = 2.07 分鐘
31	2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	3-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 431.7; HPLC^C t_{Ret} = 1.66 分鐘
32	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	2-苄氧基苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 491.2; HPLC^C t_{Ret} = 1.77 分鐘
33	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	2-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 401.2; HPLC^D t_{Ret} = 1.37 分鐘
34	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	4-苄氧基苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 491.2; HPLC^C t_{Ret} = 1.85 分鐘

Nb.	A	R2	R3	分析數據
35	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	4-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 401.2; HPLC^D t_{Ret} = 1.32 分鐘
36	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	2-苄氧基苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 491.3; HPLC^A t_{Ret} = 2.02 分鐘
37	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	2-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 401.3; HPLC^A t_{Ret} = 1.71 分鐘
38	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	4-苄氧基苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 491.3; HPLC^C t_{Ret} = 2.05 分鐘
39	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	4-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 401.3; HPLC^C t_{Ret} = 1.70 分鐘
40	2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	2-苄氧基苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 521.3; HPLC^C t_{Ret} = 1.99 分鐘
41	2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	2-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 431.3; HPLC^C t_{Ret} = 1.70 分鐘

Nb.	A	R2	R3	分析數據
42	2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)苯基	4-苄氧基苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 521.3; HPLC^C t_{Ret} = 2.05 分鐘
43	2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)苯基	4-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 431.3; HPLC^C t_{Ret} = 1.68 分鐘
44	1-甲基-1H-吲哚-3-基	3-苄氧基苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 446.2; HPLC^C t_{Ret} = 2.39 分鐘
45	1-甲基-1H-吲哚-3-基	3-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 356.6; HPLC^C t_{Ret} = 2.06 分鐘
46	3-吡啶基	3-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 304.1; HPLC^C t_{Ret} = 1.72 分鐘
47	2-甲氧苯基	3-苄氧基苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 423.2; HPLC^C t_{Ret} = 2.10 分鐘
48	2-甲氧苯基	3-羥苯基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 333.2; HPLC^C t_{Ret} = 1.98 分鐘

Nb.	A	R2	R3	分析數據
49	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 391.1; HPLC^D t_{Ret} = 1.56 分鐘
50	2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 421.1; HPLC^D t_{Ret} = 1.49 分鐘
51	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 386.2; HPLC^C t_{Ret} = 0.44 分鐘
52	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 400.2; HPLC^C t_{Ret} = 1.57 分鐘
53	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 400.0; HPLC^D t_{Ret} = 1.75 分鐘
54	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 400.2； HPLC^D t_{Ret} = 1.40 分鐘
55	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基	4-甲基噻唑-2-基	H	ES-MS $[M+1]^+$ = 405.6; HPLC^C t_{Ret} = 2.11 分鐘

Nb.	A	R2	R3	分析數據
56	2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 471.5; HPLC^C t_{Ret} = 1.80 分鐘
57	4-甲氧苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 373.7; HPLC^A t_{Ret} = 2.24 分鐘
58	3-甲氧苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 323.1; HPLC^C t_{Ret} = 2.09 分鐘
59	3-甲氧苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 423.2; HPLC^C t_{Ret} = 2.38 分鐘
60	3-甲氧苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 333.6; HPLC^C t_{Ret} = 2.02 分鐘
61	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 448.2; HPLC: $^C t_{Ret}$ = 1.62 分鐘
62	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 558.2; HPLC: $^C t_{Ret}$ = 1.87 分鐘

Nb.	A	R2	R3	分析數據
63	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 442.1; HPLC: $^{D}t_{Ret}$ = 1.39 分鐘
64	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 558.4; HPLC: $^{C}t_{Ret}$ = 2.00 分鐘
65	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 442.6; HPLC: $^{C}t_{Ret}$ = 1.70 分鐘
66	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 391.; HPLC: $^{C}t_{Ret}$ = 1.79 分鐘
67	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 47824; HPLC: $^{C}t_{Ret}$ = 1.76 分鐘
68	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 558.2; HPLC: $^{D}t_{Ret}$ = 1.94 分鐘
69	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)苯基		H	ES-MS $[M+1]^+$ = 422.2; HPLC: $^{C}t_{Ret}$ = 1.62 分鐘

階段 5.1： 2-(4-氯苯基)-3-酮基-丙腈

2-(4-氯苯基)-3-酮基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備製成：89%；ES-MS $[M-1]^-$ = 177.9/179.9；HPLC^A t_{Ret} = 5.67分鐘。

階段6.1：2-(3-氯苯基)-3-酮基-丙腈

2-(3-氯苯基)-3-酮基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備製成：89%；ES-MS $[M-1]^-$ = 177.9/179.9；HPLC^A t_{Ret} = 5.60分鐘。

階段8.1 3-酮基-2-苯基-丁腈

3-酮基-2-苯基-丁腈係類似階段**1.3**化合物之製備製成：62%，白色結晶，熔點>215℃；ES-ES-MS M-H = 157.9, R_f(己烷/AcOEt = 1：1) = 0.57.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：7.84 (d, 9.0 Hz, 2H), 7.04 (t, 9.0 Hz, 2H), 6.68 (t, 9.0 Hz, 1H), 3.21 (s/寬廣, 1H, CH), 2.03 (s, 3H, CH_3).

階段9.1 2-甲基-3-酮基-3-苯基-丙腈

2-甲基-3-酮基-3-苯基-丙腈係類似Yoo等人, *Tetrahedron Lett.*, 第43卷, 第27期, 第4813-4815頁(2002)之程序製成。於Ar下，將2-溴-丙腈(0.965毫升，11.05毫莫耳)與In-粉末(975毫克，8.5毫莫耳)在THF(15毫升)中攪拌1小時。於2分鐘期間添加苯甲醯基腈(735毫克，5.6毫莫耳)後，將反應混合物於60℃下，在微波烘箱(Emrys Optimizer, personal chemistry,Sweden)中攪拌30分鐘。於Hyflo上過濾，並以THF(5毫升)洗滌後，使反應溶液在減壓下濃縮，並於醚(150毫升)與磷酸鹽緩衝劑(pH = 7，150毫升)之間作分液處理。於分離有機相後，以醚(150毫升)萃取水相。將合併之有機相以鹽水(30毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，2 x 18公分，己烷/AcOEt = 3：1)成階段**9.1**化合物，為稍

微帶黃色油(300毫克，1.9毫莫耳；34%)；ES-MS：M-H＝157.9；R_f(己烷/AcOEt＝1：1)＝0.60.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.06 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.74 (t, 8.5 Hz, 1H), 7.62 (t, 8.5 Hz, 2H), 5.17 (q, 8.5 Hz, 1H, CH), 1.52 (s, 3H, CH_3).

實例**10**化合物係類似階段**1.1**化合物之製備，經由使2,3-二氯-N-[4-(氰基-甲醯基甲基)-苯基]-苯磺醯胺(階段**10.1**)與4-(4-二甲胺基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(階段**10.3**)縮合而合成。

階段10.1 2,3-二氯-N-[4-(氰基-甲醯基甲基)-苯基]-苯磺醯胺

於N_2大氣下，在15分鐘內，將剛切割之鈉片塊(總計2.3克，100毫莫耳)分次添加至無水EtOH(230毫升)中，其係稍微地放熱(達到43℃)。在所有鈉均溶解後(約1小時)，於室溫下，將2,3-二氯-N-(4-氰基甲基-苯基)-苯-磺醯胺(階段**10.2**)(26.27克，77毫莫耳)與甲酸乙酯(11.2毫升，139毫莫耳)添加至無色溶液中。將混合物加熱至回流，歷經2小時。於冷卻至室溫後，在減壓下移除溶劑，並使殘留物溶於H_2O(20毫升)中，接著添加AcOH(200毫升；pH 4)。以CH_2Cl_2(2 x，500毫升)萃取水層，將合併之有機物質以H_2O洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。藉由重複層析完成純化(矽膠，EtOAc與CH_2Cl_2/MeOH＝98：2)，獲得2,3-二氯-N-[4-(氰基-甲醯基甲基)-苯基]-苯磺醯胺(233毫克，1%產率)，為米黃色結晶：熔點88-102℃；(CH_2Cl_2/MeOH＝95：5)：0.22；ES-MS $[M+1]^+$＝368；HPLC^B t_{Ret}＝5.61分鐘.

階段10.2 2,3-二氯-N-(4-氰基甲基-苯基)-苯磺醯胺

於氯化4-胺基苄(12克，90.8毫莫耳)在吡啶(11毫升)中之溶液內，在室溫下，於20分鐘內，添加2,3-二氯苯-氯化磺醯(22.29克，90.8毫莫耳)在THF(80毫升)中之溶液。將反應物於回流下攪拌2小時。於冷卻後，在減壓下移除溶劑，並使殘留固體懸浮於10% HCl(200毫升)中。濾出粗製結晶性產物，以H_2O洗滌，並於60℃下乾燥。經由使粗製化合物懸浮於MeOH(250毫升)中，加熱至回流，過濾，及乾燥，完成最後純化。以橘色結晶獲得2,3-二氯-N-(4-氰基甲基-苯基)-苯磺醯胺(26.54克，86%)：熔點：202-206℃；(CH_2Cl_2 / MeOH 98：2)：0.54；ES-MS $[M-1]^-$ = 338.8；HPLC^B t_{Ret} = 5.85分鐘.

階段10.3 4-(4-二甲胺基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺

4-(4-二甲胺基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺係按美國專利2,989,539(20.6.61；Anderson與Reiff；實例**18**)中所述，製自2-(4-二甲胺基-苯基)-3-酮基-丙腈(階段**10.4**)與肼水合物。4-(4-二甲胺基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺：熔點173-176℃；(CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3 = 90：10：1)：0.37；ES-MS $[M+1]^+$ = 203；HPLC^B t_{Ret} = 1.40分鐘.

階段10.4 2-(4-二甲胺基-苯基)-3-酮基-丙腈

2-(4-二甲胺基-苯基)-3-酮基-丙腈係按美國專利2,989,539(實例**18**)中所述，製自(4-二甲胺基-苯基)-乙腈、甲酸乙酯及與鈉。2-(4-二甲胺基-苯基)-3-酮基-丙腈：熔點175-178℃；ES-MS $[M+1]^+$ = 189；HPLC^B t_{Ret} = 2.00分鐘.

實例**11**化合物係類似實例**10**化合物之合成，使用4-(4-二甲胺基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(階段**10.3**)與4-氯-苯磺酸4-(氰基-甲醯基甲基)-苯酯(階段**11.1**)製成。

階段 11.1 4-氯-苯磺酸 4-(氰基-甲醯基甲基)-苯酯

4-氯-苯磺酸 4-(氰基-甲醯基甲基)-苯酯係按實例 **10**(階段 **10.1**)中所述，使用市購可得 4-(氰基甲基)苯基-4-氯苯-1-磺酸鹽替代製成。4-氯-苯磺酸 4-(氰基-甲醯基甲基)-苯酯(162 毫克)；帶黃色固體；(CH_2Cl_2/ MeOH = 95：2)：0.32；ES-MS $[M+1]^+$ = 335；HPLC^B t_{Ret} = 6.23 分鐘.

階段 12.1 2-(4-甲氧基-苯基)-3-酮基-丁腈

2-(4-甲氧基-苯基)-3-酮基-丁腈係按由 Smith, Breen, Hajek 及 Awang, *J. Org. Chem.*, 第 35 卷，第 7 期，第 2215-2221 頁 (1970) 所述製成。

階段 14.1 2-(4-溴苯基)-3-酮基-丁腈

2-(4-溴苯基)-3-酮基-丁腈係根據 Rau, *Ger. Offen.*, DE 3001266 (1980) 之程序合成。

階段 16.1 1,2-(2,6-二氯-苯基)-3-酮基-丙腈

1,2-(2,6-二氯-苯基)-3-酮基-丙腈係按由 Menzer, Lankau 及 Unverferth, *Ger. Offen.*, DE 19521822 (1996) 所述製成。

階段 17.1 4-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺

4-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺與階段 **22.2** 係按由 Bruni 等人，*Heterocyclic. Chem.*, 第 32 卷，第 1 期，第 291-298 頁 (1995) 所述製成。

階段 19.1 2-苯并[b]噻吩-3-基-3-酮基-丙腈

2-苯并[b]噻吩-3-基-3-酮基-丙腈係類似階段 **1.3** 化合物之製備而合成：產率：56%；白色粉末；ES-MS：M-H = 123.9；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 2.20 分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)： 12.0 (s/ 寬廣, 1H), 8.00-7.70 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 2H).

階段 21.1 3-酮基-2-噻吩-3-基-丙腈

3-酮基-2-噻吩-3-基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成：產率：51%；白色粉末 ES-MS：M-H＝112.9；HPLC：$^A t_{Ret}$＝2.03分鐘.

化合物在溶液中形成互變異構平衡：

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)： 7.95/7.55 (s/s, 1H, CH=/CH-OH), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H).

階段 22.1 4-苯并[b]噻吩-3-基-1H-吡唑-3-基胺

4-苯并[b]噻吩-3-基-1H-吡唑-3-基胺係類似階段**1.2**化合物之製備合成：產率：80%；白色粉末；ES-MS：M+H＝216.0.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)： 12.0 (s/ 寬廣, 1H), 8.00-7.80 (m, 2H), 7.75 (s/ 寬廣, 1H), 7.60 (s/ 寬廣, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H).

階段 22.2 (2-(3-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈)

(2-(3-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈)係按由 Bruni 等人, *Heterocyclic. Chem.*, 第 32 卷, 第 1 期, 第 291-298 頁 (1995) 所述製成。

階段 23.1 2-甲醯基-3-苯基-丙腈

2-甲醯基-3-苯基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成：產率：77%；油；ES-MS：M-H＝158.0.

化合物在溶液中形成互變異構平衡：

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)： 7.40-7.15 (m, 5H), 2.85-2.75 (m, 2H).

階段 24.1 4[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-乙腈

4-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-乙腈係類似階段**1.5**化合

物之製備合成：產率：55%；褐色固體；ES-MS：M+H＝216.7；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝1.65 分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)： 7.30-7.25 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

階段 24.2 2-[3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-3-酮基-丙腈

2-[3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-3-酮基-丙腈係類似階段 **1.3** 化合物之製備而合成：產率：100%；褐色固體；ES-MS：M+H＝244.1；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝1.67 分鐘.

階段 24.3 4-[3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-1H-吡唑-3-基胺

4-[3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-1H-吡唑-3-基胺係類似階段 **1.2** 化合物之製備合成：產率：36%；黃色泡沫物；ES-MS：M+H＝258.2；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝1.46 分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)： 7.45 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 4.00 (s/寬廣, 2H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.65-2.58 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

階段 25.1 2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-3-酮基-丙腈

2-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-3-酮基-丙腈係類似階段 **1.3** 化合物之製備而合成：產率：59%；油；ES-MS：M+H＝199.1.

化合物在溶液中形成互變異構平衡：

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)： 8.00/7.95 (s/s, 1H), 7.60-7.20 (m, 5H), 3.75 (s, 3H).

階段 26.1 2-(4-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈

2-(4-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成：產率：80%；白色固體；ES-MS：M-H＝174.3.

化合物在溶液中形成互變異構平衡：

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：7.80/7.58 (s/s, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 3.73/3.70 (s/s, 3H).

階段27.1 2-(2-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈

2-(2-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成：產率：40%；褐色油；ES-MS：M-H＝174.3；HPLC^C t_{Ret}＝2.01分鐘.

階段28.1 3-酮基-2-吡啶-3-基-丙腈

3-酮基-2-吡啶-3-基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成：產率：71%；褐色固體；ES-MS：M+H＝147.2；HPLC^C t_{Ret}＝1.31分鐘.

階段28.2 4-吡啶-3-基-1H-吡唑-3-基胺

4-吡啶-3-基-1H-吡唑-3-基胺係類似階段**1.2**化合物之製備合成：產率：68%；褐色固體；ES-MS：M+H＝161.2；HPLC^C t_{Ret}＝0.50分鐘.

階段30.1 [2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-乙腈

[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-乙腈係類似階段**1.5**化合物之製備合成：產率：51%；褐色固體；ES-MS：M+H＝246.6；HPLC：^{C} t_{Ret}＝1.72分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：7.00-6.95 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

階段 30.2 2-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-3-酮基-丙腈

2-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-3-酮基-丙腈係類似階段**1.4**化合物之製備合成：產率：100%；褐色固體；ES-MS：M+H＝274.1；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝1.62分鐘.

階段 30.3 4-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺

4-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺係類似階段**1.2**化合物之製備合成：產率：32%；褐色固體；ES-MS：M+H＝288.2；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝1.46分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：7.50 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

階段 32.1 2-(2-苄氧基-苯基)-3-酮基-丙腈

2-(2-苄氧基-苯基)-3-酮基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成：產率：85%；白色固體；ES-MS：M+H＝252.6；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝2.35分鐘.

化合物在溶液中形成互變異構平衡：

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：11.6/7.78 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 5H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.15 (s, 2H).

階段 34.1 2-(4-苄氧基-苯基)-3-酮基-丙腈

2-(4-苄氧基-苯基)-3-酮基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成：產率：95%；白色固體；ES-MS：M-H＝250.3；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝2.41分鐘.

化合物在溶液中形成互變異構平衡：^{1}H-NMR (300 MHz,

DMSO-d_6)：12.0/11.7 (s, 1H), 7.90-7.80 與 7.60-7.50 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 6H), 7.05-6.95 (m, 2H), 5.10 (s, 2H).

階段 44.1 4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-2H-吡唑-3-基胺

4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-2H-吡唑-3-基胺係類似階段**1.2**化合物之製備合成：產率：10%；褐色泡沫物；ES-MS：M+H＝213.2；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝1.66 分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)： 7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 3.80 (s, 3H).

階段 47.1 2-(2-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈

2-(2-甲氧基-苯基)-3-酮基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成：產率：59%；白色固體；ES-MS：M+H＝175.3；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝2.01 分鐘.

階段 47.2 4-(2-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺

4-(2-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺係類似階段**1.2**化合物之製備合成：產率：35%；白色固體；ES-MS：M+H＝190.1；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝1.40 分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：11.5 (bs, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 7.00-6.85 (m, 2H), 4.30 (bs, 2H), 3.75 (s, 3H).

階段 51.1 3-酮基-2-吡啶-4-基-丙腈

3-酮基-2-吡啶-4-基-丙腈係類似階段**1.3**化合物之製備而合成：產率：59%；橘色固體；ES-MS：M+H＝147.2；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝1.00 分鐘.

化合物在溶液中形成互變異構平衡：^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)： 13.1/9.60 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.20-8.00 (m, 2H), 7.95-7.80

(m, 1H).

階段 52.1 (Z)-3-二甲胺基-2-(3-硝基-苯基)-丙烯腈

將(3-硝基-苯基)-乙腈(1.51克，9.31毫莫耳)、二甲氧基甲基-二甲基-胺(6.2毫升，46.5毫莫耳)在二甲苯(30毫升)中，於回流下攪拌1小時。於添加己烷(20毫升)後，使反應混合物在0℃下冷卻。濾出所沉澱之物質，而得階段**52.1**化合物，為褐色固體(1.76克，8.19毫莫耳；88%)；ES-MS：M+H＝218.1；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝2.24分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)： 8.10-8.05 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 3.30 (s, 6H).

階段 52.2 3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-6-(3-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

將已溶於AcOH(10毫升)與BuOH(10毫升)中之4-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-1H-吡唑-3-基胺(階段**24.3**)(305毫克，1.18毫莫耳)、(Z)-3-二甲胺基-2-(3-硝基-苯基)-丙烯腈(階段**52.1**)(335毫克，1.54毫莫耳)，在回流下攪拌16小時。添加飽和$NaHCO_3$水溶液後，以EtOAc(50毫升，2 x)萃取反應混合物。將合併之有機相以H_2O(10毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，於減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，2.5 x 15公分，CH_2Cl_2/MeOH＝9：1)，獲得階段**52.2**化合物，為橘色固體(224毫克0.52毫莫耳；44%)；ES-MS：M+H＝430.1；HPLC：$^{C}t_{Ret}$＝1.91分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)： 8.70 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.90 (bs, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H),

2.50-2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).

階段 53.1 3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-6-(3-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-6-(3-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺係類似階段**52.2**化合物之製備合成：產率：30%；紅色固體；ES-MS：M+H = 430.0.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：8.60 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 8.00 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.85 (bs, 2H), 7.80-7.75 (m, 1H), 6.95 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).

階段 54.1 (Z)-3-二甲胺基-2-(2-硝基-苯基)-丙烯腈

(Z)-3-二甲胺基-2-(2-硝基-苯基)-丙烯腈係類似階段**52.1**化合物之製備合成：產率：97%；褐色固體。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：7.82-7.78 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.15 (s, 6H).

階段 54.2 3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-6-(2-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-6-(2-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺係類似階段**55.2**化合物之製備合成：褐色固體；ES-MS：M+H = 430.0；HPLC：$^D t_{Ret}$ = 1.61 分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：8.55 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.05-7.95 (m, 3H), 7.82-7.60 (m, 5H), 7.00-6.95 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.45-2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).

階段 55.1 (E)-3-二甲胺基-2-(4-甲基-噻唑-2-基)-丙烯腈

(E)-3-二甲胺基-2-(4-甲基-噻唑-2-基)-丙烯腈係類似階段**52.1**化合物之製備合成：產率：74%；黑色固體；ES-MS：M+H = 194.2；HPLC：$^{C}t_{Ret}$ = 1.57 分鐘.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)： 7.76 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.25 (bs, 6H), 2.35 (s, 3H).

實例 61

3-{7-胺基-2-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚

3-{7-胺基-2-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚係類似實例**1**之製備，當形成吡唑環時，利用甲基肼代替肼合成：ES-MS: M+H = 415.2; HPLC: $^{D}t_{Ret}$ = 1.45 分鐘.

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)： 9.53 (s, 1H, OH), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3).

實例 62

(4-{7-胺基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-苯基)-胺甲基酸乙酯

將已溶於EtOH (4 毫升) 與含乙醇HCl (1.6 毫升，2.5N) 中之4-(4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基)-2H-吡唑-3-基胺 (階段**1.2**) (200 毫克，0.81 毫莫耳) 與[4-(2-氰基-1-甲醯基乙基)-苯基]-胺甲基酸乙酯 (階段**62.1**)(275 毫克，0.04 毫莫耳)，在回流及Ar下攪拌17小時。於添加H_2O (4 毫升) 與K_2CO_3 (250 毫克) 後，以CH_2Cl_2 (20 毫升，2 x) 萃取反應混合物。將合併之有機相以H_2O (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，於減壓下濃縮，並

急驟式層析(矽膠，2.5 x 15 公分，CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3 = 95：5：0.5)，獲得實例**62**化合物，為白色固體(58 毫克，0.123 毫莫耳；15%)；ES-MS：M+H = 472.0；R_f(CH_2Cl_2 /MeOH / NH_3 = 90：10：0.1) = 0.42；HPLC：$^{A}t_{Ret}$ = 4.26 分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.75/8.58 (s/s, 1H/1H, 吡唑并嘧啶基), 8.03 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 7.61 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 7.53 (s, 2H, NH_2), 7.46 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 7.00 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 4.17 (q, 7.5 Hz, 2H, CH_2-乙基), 3.17/2.48 (m/m, 4H/4H, 六氫吡哄基), 2.24 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3).

階段62a.1 [4-(氰基-1-甲醯基甲基)-苯基]-胺甲基酸乙酯

[4-(氰基-甲基)-苯基]-胺甲基酸苄酯(階段**62a.2**)(1 克，3.76 毫莫耳)係類似階段**1.3**之製備甲醯基化，獲得其相應之胺甲基酸乙酯(於是亦使苄酯官能基轉變成乙酯官能基)：無色結晶(654 毫克，2.66 毫莫耳，70%)。ES-MS：M+H = 233.0.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：4.12 (q/ 寬廣, 7.5 Hz, 2H, CH_2-乙基), 1.23 (t/ 寬廣, 7.5 Hz, 3H, CH_3-乙基).

階段62.2 [4-(氰基-甲基)-苯基]-胺甲基酸苄酯

將已溶於二氧陸圜(16 毫升)中之(4-胺基-苯基)-乙腈(2 克，15.1 毫莫耳)與二碳酸二苄酯(4.33 克，15.1 毫莫耳)，在室溫下攪拌 1 小時。蒸發溶劑後，藉急驟式層析單離產物(矽膠，4.5 x 25 公分，CH_2Cl_2 / MeOH = 99：1)：白色固體(3.82 克，14.4 毫莫耳；95%)；ES-MS：M-H = 265.0；R_f(CH_2Cl_2 / MeOH = 95：5) = 0.49；HPLC：$^{A}t_{Ret}$ = 6.32 分鐘.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.82 (s, 1H, NH), 7.51-7.35 (m, 7H, 芳

基), 7.26 (d, 8.5 Hz, 2H, 芳 基), 5.15 (s, 2H, CH_2), 3.95 (s, 2H, CH_2).

(Z-)3-二 甲 胺 基 -2-噻 唑 -4-基 -丙 烯 腈

(Z-)3-二 甲 胺 基 -2-噻 唑 -4-基 -丙 烯 腈 係 類 似 階 段 **52.1** 化 合 物 之 製 備 合 成 ： ES-MS $[M+1]^+ = 180.1$ ； HPLC： $^{C}t_{Ret} = 1.91$ 分 鐘

帶 有 磺 醯 胺 之 化 合 物 61 、 62 、 64 、 67 及 68 與 帶 有 乙 醯 基 醯 胺 官 能 基 者 (化 合 物 63 、 65 及 69) ， 係 經 由 使 胺 基 先 質 與 其 相 應 之 氯 化 磺 醯 或 醋 酸 酐 ， 於 吡 啶 存 在 下 反 應 而 製 成 。

實 例 70 與 71

表 2 與 表 3 中 之 化 合 物 係 根 據 實 例 **1** 製 成 。

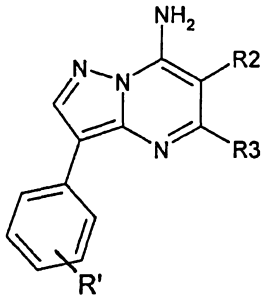
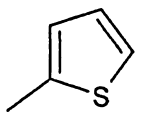
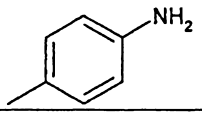
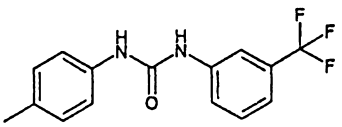
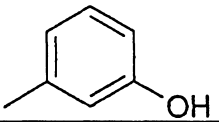
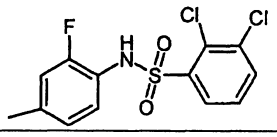
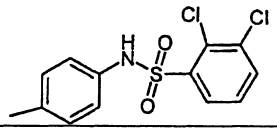
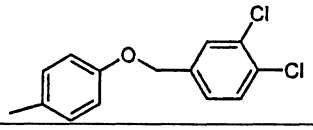
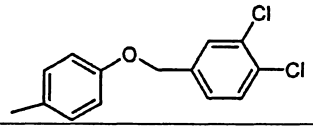
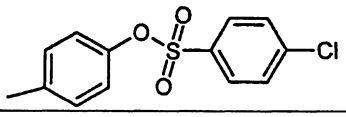
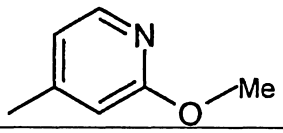
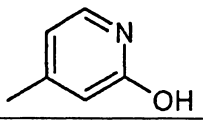
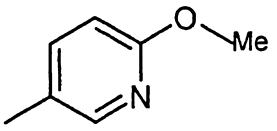
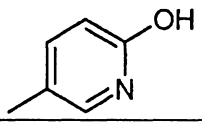
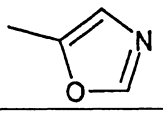
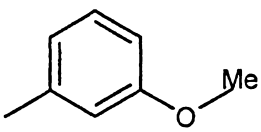
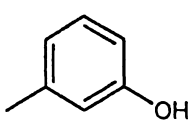
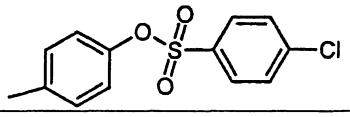
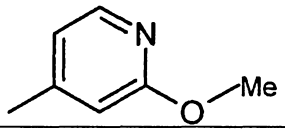
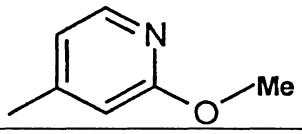
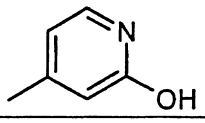
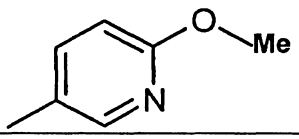
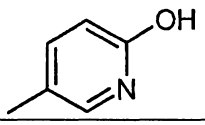
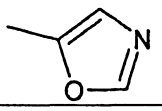
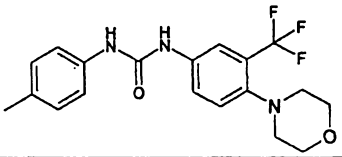
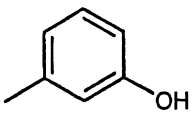
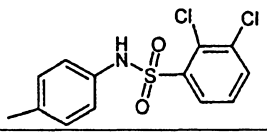
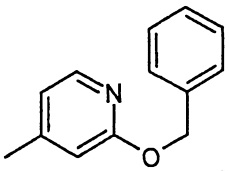
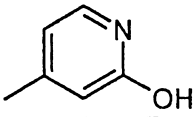
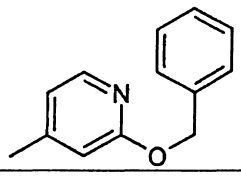
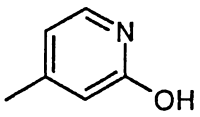
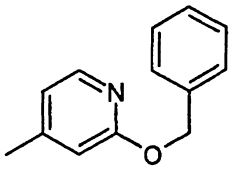
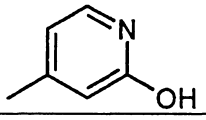
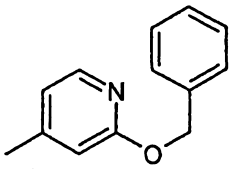
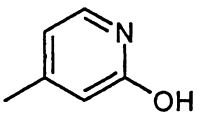
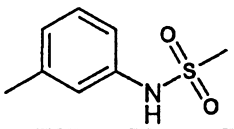


表 2 - 實 例 70

Nb.	R'	R2	R3
A	4-(4-甲 基 -六 氫 吡 咔 -1-基)		H
B	4-(-O-$(CH_2)_2$-NH_2)	3-羥 苯 基	H
C	4-(-O-$(CH_2)_2$-NH_2)	H	4-吡 啶 基
D	4-(4-甲 基 -六 氫 吡 咔 -1-基)		H
E	4-(4-甲 基 -六 氫 吡 咔 -1-基)		H
F	4-(4-甲 基 -六 氫 吡 咔 -1-基)/2-Cl		H

Nb.	R'	R2	R3
G	4-二甲基胺基		H
H	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)		H
I	4-二甲基胺基		H
K	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)		H
L	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)		H
M	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)	H	4-吡啶基
N	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)		H
O	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)		H
R	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)		H
S	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)		H
V	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)	H	
W	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)/2-甲氧基		H
X	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)/2-甲氧基		H

Nb.	R'	R2	R3
Y	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		H
Z	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		H
z1	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		H
z2	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		H
z3	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		H
z4	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		H
z5	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)	H	
z6	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		H
z7	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		CH_3
z8	3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		H
z9	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		H
z10	4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)		H

Nb.	R'	R2	R3
z11	3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)		H
z12	3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)		H
z13	5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)/2-甲氧基		H
z14	5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)/2-甲氧基		H
z15	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)/2-甲氧基		H
z16	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)/2-甲氧基		H
z17	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)	Br	H
z18	3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)		H
z19	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)/2-甲氧基	3-苄氧基苯基	H
z20	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)/2-甲氧基	3-羥苯基	H
z21	3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)	3-氯苯基	Me
z22	4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)/2-甲氧基	3-氯苯基	Me
z23	5-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)/2-甲氧基	3-氯苯基	Me

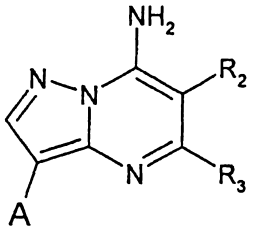
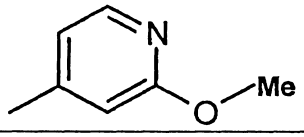
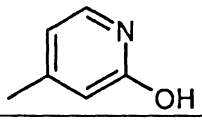
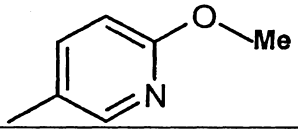
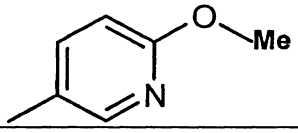
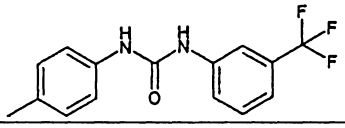
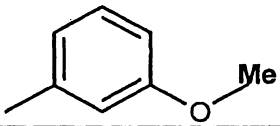


表 3 - 實 例 71

Nb.	A	R2	R3
A	Br	H	吡 啶 -4-基
B	H	H	吡 啶 -4-基
C	Br		H
D	Br		H
E	Br		H
F	Br		H
G	H		H
H	4-吡 啶 基		H

實 例 72

6-(3-氯 苯 基)-5-甲 基 -3-[3-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-吡 唑 并 [1,5-a]嘧 啶 -7-基 胺

使 4-[3-(4-甲 基 -六 氫 吡 哄 -1-基)-苯 基]-1H-吡 唑 -3-基 胺 (階 段 **72.2**)(1.29 克 ， 5 毫 莫 耳) 溶 於 EtOH (25 毫 升) 中 ， 接 著 ， 在 室 溫 下 ， 添 加 2-(3-氯 苯 基)-3-酮 基 -丁 腈 (階 段 **72.3**)(0.97 克 ， 5 毫 莫

耳)與HCl(1.25 M，在EtOH中；20毫莫耳，16毫升)。使帶黃色溶液於攪拌下回流20小時。於冷卻至室溫後，添加H_2O(80毫升)以及K_2CO_3(2.5克)，以使得混合物呈鹼性。以CH_2Cl_2(200毫升，2 x)萃取水層。將合併之有機相以H_2O(50毫升，2 x)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，於減壓下濃縮，並層析(矽膠，120克RediSep，ISCO Sg-100 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3 = 95：5：0.1)，獲得標題化合物**72**，為白色結晶(1.03克，2.38毫莫耳；48%)；熔點110-115℃；MS(ESI+)：m/z = 433 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 3.72分鐘(系統1)

階段72.1 2-(3-氯苯基)-3-酮基-丁腈

於N_2下，將355毫升乙醇加熱至55℃。於此溶液中，在30分鐘內添加鈉(3.91克；0.17莫耳)，並攪拌1.5小時，直到所有金屬均溶解為止。將氰化3-氯苄(15.31克；0.1莫耳)與醋酸乙酯(28.53毫升；0.29莫耳)添加至無色溶液中，接著於回流下攪拌5小時。於反應完成後，使黃色混合物冷卻至室溫，並在減壓下蒸發。使粗製物質溶於水(200毫升)中，並藉由添加25克檸檬酸中和。以CH_2Cl_2(2 x 250毫升)萃取水層。將合併之有機相以H_2O(2 x 150毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，於減壓下濃縮，並層析(矽膠，1公斤，Merck 60 (0.040-0.063)，以EtOAc/己烷1：1溶離)，獲得標題化合物**72.1**為帶黃色結晶(9.7克，0.05莫耳；50%)；熔點92-97℃；MS(ESI+)：m/z = 302.9 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 5.67分鐘(系統1).

階段72.2 4-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-1H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例24；階段24.1-24.3中所述製成。

實例73

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺(實例1；階段1.2)與2-(3-氯苯基)-3-酮基-丁腈(實例73階段73.1)替代製成。米黃色結晶；熔點113-115℃；MS(ESI+)：m/z＝433 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$＝3.56分鐘(系統1).

實例74

6-(3-氯苯基)-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺與2-(3-氯苯基)-3-酮基-丁腈(實例72階段72.1)替代而製成。米黃色結晶；熔點116-121℃；MS(ESI+)：m/z＝463 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$＝3.68分鐘(系統1)

階段74.1 4-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.2；階段1.4及1.5)中所述；使用5-溴基-2-甲氧基-苯基乙腈與N-甲基六氫吡呾替代而製成。帶黃色泡沫物；MS(ESI^+)：m/z＝288.2 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$＝3.53分鐘(系統2).

實例75

6-(3-氯苯基)-3-[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺與2-(3-氯苯基)-3-酮基-丁腈(實例72階段72.1)替代而製成。米黃色結晶；熔點215-217℃；MS(ESI$^+$)：m/z = 463 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 3.63分鐘(系統1).

階段75.1： 4-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.2；階段1.4及1.5)中所述；使用4-溴基-2-甲氧基-苯基乙腈與N-甲基六氫吡呯替代而製成。綠褐色結晶；熔點173.7-178.1℃；MS(ESI$^+$)：m/z = 288.1 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 3.40分鐘(系統2).

實例76

3-{7-胺基-3-[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚

標題化合物係經由使6-(3-苄氧基-苯基)-3-[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺溶於甲醇中，並使其於Pd/C存在下，按實例1中所述接受催化氫化作用而製成：米黃色結晶；熔點217-220℃；MS(ESI+)：m/z = 431.0 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 2.65分鐘(系統1).

階段76.1： 6-(3-苄氧基-苯基)-3-[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.2；階段1.4及1.5)中所述；

使用4-溴基-2-甲氧基-苯基乙腈與N-甲基六氫吡咔替代而製成。帶黃色固體；MS(ESI+)：m/z = 521 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 4.38分鐘(系統1).

實例77

6-(2-氯苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-[4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺與(Z)-2-(2-氯苯基)-3-二甲胺基-丙烯腈替代而製成。黃色固體；熔點197-200℃；MS(ESI+)：m/z = 419 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 3.33分鐘(系統1).

階段77.1： (Z)-2-(2-氯苯基)-3-二甲胺基-丙烯腈

將N,N-二甲基甲醯胺-二甲基縮醛(9.06毫升；64.3毫莫耳)與氰化2-氯苄(1.95克；12.86毫莫耳)，於攪拌及氬大氣下加熱至100℃。於冷卻至室溫後，使混合物在減壓下濃縮，並藉層析純化(矽膠，120克RediSep，ISCO Sg-100，以EtOAc/己烷1：1溶離)，獲得標題化合物，為黃色濃稠油(2.44克，11.8毫莫耳；92%)；MS(ESI+)：m/z = 207 $(M+H)^+$；TLC (EtOAc/己烷1：1) R_f = 0.38.

實例78

6-(2-氯苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用(Z)-2-(2-氯苯基)-3-二甲胺基-丙烯腈(實例77階段77.1)替代而製成。帶黃色結晶；熔點200-203℃；MS(ESI+)：m/z = 419.0 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 3.65

分鐘(系統1).

實例79

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺與2-(4-氟苯基)-3-酮基-丁腈替代而製成。白色結晶；熔點289-291℃；MS(ESI+)：m/z=417.1 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$=3.21分鐘(系統1).

階段79.1： 2-(4-氟苯基)-3-酮基-丁腈

標題化合物係按關於實例72階段72.1所述，使用(4-氟苯基)-乙腈替代而製成。米黃色結晶；熔點77-83℃；MS(ESI+)：m/z=176.9 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$=5.15分鐘(系統1).

實例80

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用2-(4-氟苯基)-3-酮基-丁腈(實例79階段79.1)替代而製成。白色結晶；熔點204-206℃；MS(ESI+)：m/z=417.1 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$=3.34分鐘(系統1).

實例81

6-(3-氟苯基)-5-甲基-3-{3-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡呾-1-基]-苯基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-{3-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡呾-1-基]-苯基}-2H-吡唑-3-基胺替代而製

成。米黃色結晶；熔點180-185℃；MS(ESI+)：m/z＝516.0 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝4.96分鐘(系統1).

階段81.1： 4-{3-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啡-1-基]-苯基}-2H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.2與1.4及1.5)中所述；使用(3-溴苯基)-乙腈與1-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡啡替代而製成。帶黃色結晶；熔點213-220℃；MS(ESI+)：m/z＝341.18 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.57分鐘(系統1).

實例82

6-(3-氯基-4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用2-(3-氯基-4-氟苯基)-3-酮基-丁腈替代而製成。白色結晶；熔點224-226℃；MS(ESI+)：m/z＝451 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.86分鐘(系統1).

階段82.1： 2-(3-氯基-4-氟苯基)-3-酮基-丁腈

標題化合物係按關於實例72階段72.1所述，使用(3-氯基-4-氟苯基)-乙腈替代而製成。白色結晶；熔點133-134℃；MS(ESI+)：m/z＝209.9 $(M-H)^-$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝5.79分鐘(系統1).

實例83

6-(3-氯基-4-氟苯基)-5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按關於實例72所述，使用4-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺與2-(3-氯基-4-氟苯基)-3-酮基-丁腈(實例82；階段82.1)替代而製成。白色結晶；熔點264-265

℃ ； MS(ESI+)： m/z = 451 $(M+H)^+$ ； HPLC： $^{A}t_{Ret}$ = 3.72 分鐘 (系統 1).

實例 84

6-(3-溴苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡呼-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按關於實例 72 階段 72.1 所述，使用 2-(3-溴苯基)-3-酮基-丁腈替代而製成。白色結晶；熔點 107-113℃ ； MS(ESI+)： m/z = 477 $(M+H)^+$ ； HPLC： $^{A}t_{Ret}$ = 4.90 分鐘 (系統 1).

階段 84.1： 2-(3-溴苯基)-3-酮基-丁腈

標題化合物係按關於實例 72 階段 72.1 所述，使用 (3-溴苯基)-乙腈替代而製成。白色結晶；熔點 96-100℃ ； MS(ESI^-)： m/z = 235.9 $(M-H)^-$ ； HPLC： $^{A}t_{Ret}$ = 5.76 分鐘 (系統 1).

實例 85

6-(3-溴-苄基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡呼-1-基)-苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例 72 中所述；使用 3-(3-溴苯基)-2-甲醯基丙腈替代而製成。白色結晶；熔點 170-171℃ ； MS(ESI+)： m/z = 477.0 $(M+H)^+$ ； HPLC： $^{A}t_{Ret}$ = 3.84 分鐘 (系統 1).

階段 85.1： 3-(3-溴苯基)-2-甲醯基丙腈

使 3-(3-溴苯基)丙腈 (0.703 毫升 ； 4.66 毫莫耳) 與甲酸乙酯 (1.499 毫升 ； 18.64 毫莫耳) 溶於無水 THF (12.5 毫升) 中，接著在室溫下，添加 NaH (60%，在礦油中 ； 670 毫克)。於室溫下 17 小時後，添加另外之 NaH (448 毫克) 與甲酸乙酯 (0.765 毫升)。由於這會造成強放熱反應，故添加另外之溶劑 (15 毫

升 THF)。於完成(3 天)後，使反應混合物冷卻至 0℃，以少量冰塊處理，接著添加 6N HCl (3 毫升)，以使混合物酸化。於添加水(50 毫升)後，以 EtOAc (3x 100 毫升)萃取混合物。將合併之有機相以 H_2O (50 毫升，2 x)、鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，於減壓下濃縮，並層析(矽膠，40 克 RediSep，ISCOSg-100，以 EtOAc/ 己烷 1：1 溶離)，獲得標題化合物，為褐色油(220 毫克；20%)；MS(ESI-)：m/z = 235.9 (M-H)-；TLC (EtOAc/ 己烷 1： 1) R_f = 0.28.

實例 86

6-(3-溴苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例 72 中所述；使用 (Z)-2-(3-溴苯基)-3-二甲胺基-丙烯腈替代而製成。白色結晶；熔點 195.3-197.2℃；MS(ESI+)： m/z = 463.0 $(M+H)^+$；HPLC： $^A t_{Ret}$ = 4.05 分鐘(系統 1).

階段 86.1： (Z)-2-(3-溴苯基)-3-二甲胺基-丙烯腈係按實例 77 階段 77.1 中所述製成：金褐色結晶；熔點 102-105℃；MS(ESI+)：m/z = 251.0 $(M+H)^+$；HPLC： $^A t_{Ret}$ = 6.45 分鐘(系統 1).

實例 87

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-(3-嗎福啉-4-基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例 72 中所述；使用 4-(3-嗎福啉-4-基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺替代而製成。灰白色結晶；熔點 165-167℃；MS(ESI+)： m/z = 420 $(M+H)^+$；HPLC： $^A t_{Ret}$ = 4.49 分鐘(系統 1).

階段 87.1： 4-(3-嗎福啉-4-基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.2；階段1.4及1.5)中所述；使用(3-溴苯基)-乙腈與嗎福啉替代而製成。灰白色結晶；熔點166-168℃；MS(ESI+)：m/z = 245.1 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 1.79分鐘(系統1).

實例88

6-(3-氯苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺替代而製成。白色結晶；熔點171-172℃；MS(ESI+)：m/z = 365 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 4.96分鐘(系統1).

階段 88.1： 4-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.4與1.2)中所述；使用(4-甲氧基-苯基)-乙腈替代而製成。白色結晶；熔點198-201℃；MS(ESI+)：m/z = 190 $(M+H)^+$；HPLC：$^A t_{Ret}$ = 2.85分鐘(系統1).

實例89

6-(3-氯苯基)-3-[3-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-[3-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺替代而製成。白色結晶；熔點165-167℃；MS(ESI+): m/z = 448 $(M+H)^+$；HPLC: $^A t_{Ret}$ = 5.14分鐘(系統1).

階段 89.1： 4-[3-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基)-苯基]-2H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.2與1.4及1.5)中所述；使用

(3-溴苯基)-乙腈與(2R,6S)-2,6-二甲基-嗎福啉替代而製成。白色結晶；熔點158-160℃；MS(ESI+)：m/z＝273.1 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.02分鐘(系統1).

實例90

2-(4-{3-[7-胺基-6-(3-氯苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡哄-1-基)-乙醇

標題化合物係按實例72中所述；使用2-{4-[3-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡哄-1-基}-乙醇替代而製成。灰白色結晶；熔點108-116℃；MS(ESI+)：m/z＝463 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.62分鐘(系統1).

階段90.1： 2-{4-[3-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡哄-1-基}-乙醇

標題化合物係按實例1(階段1.2與1.4及1.5)中所述；使用(3-溴苯基)-乙腈與2-六氫吡哄-1-基-乙醇替代而製成。帶黃色泡沫物；熔點40-48℃；MS(ESI+)：m/z＝288.1 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.45分鐘(系統1).

實例91

6-苄基-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用2-甲醯基-3-苯基-丙腈(實例23；階段23.1)替代而製成。帶黃色結晶；熔點72-75℃；MS(ESI+)：m/z＝399.1 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.30分鐘(系統1).

實例92

6-(3-氯苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-氟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(實例93；階段93.1)與2-(3-氯苯基)-4-氟基-3-酮基-丁腈替代而製成。黃色結晶；熔點228-230℃；MS(ESI+)：m/z＝413 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝6.65分鐘(系統1).

階段92.1： 2-(3-氯苯基)-4-氟基-3-酮基-丁腈

標題化合物係按關於實例72階段72.1所述，使用氟-醋酸乙酯替代而製成。米黃色結晶；熔點90-96℃；MS(ESI)：m/z＝209.9 (M-H)；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝5.66分鐘(系統1).

實例93

6-(3-氯苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺替代而製成。灰白色固體；熔點223-226℃；MS(ESI+)：m/z＝395.0 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝4.69分鐘(系統1).

階段93.1： 4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.4與1.2)中所述；使用(3,4-二甲氧基-苯基)-乙腈替代而製成。白色結晶；熔點143-146℃；MS(ESI+)：m/z＝220.1 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝2.28分鐘(系統1).

實例94

6-(3-氯基-4-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并

[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(實例93；階段93.1)與2-(3-氯基-4-氟苯基)-3-酮基-丁腈(實例82；階段82.1)替代而製成。灰白色固體；熔點235-238℃；MS(ESI+)：m/z = 413.0 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$ = 4.83分鐘(系統1).

實例95

6-(3-氯基-4-氟苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(實例88；階段88.1)與2-(3-氯基-4-氟苯基)-3-酮基-丁腈(實例82；階段82.1)替代而製成。白色結晶；熔點224-227℃；MS(ESI+)：m/z = 383 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$ = 5.08分鐘(系統1).

實例96

6-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-(4-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(實例88階段88.1)與2-(4-氟苯基)-3-酮基-丁腈(實例79；階段79.1)替代而製成。白色結晶；熔點243-244℃；MS(ESI+)：m/z = 349,1 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$ = 4.56分鐘(系統1).

實例97

2-(4-{3-[7-胺基-6-(4-氟苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡啡-1-基)-乙醇

標題化合物係按實例72中所述；使用2-{4-[3-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡呯-1-基}-乙醇(實例90階段90.1)與2-(4-氟苯基)-3-酮基-丁腈(實例79；階段79.1)替代而製成。灰白色結晶；熔點209-212℃；MS(ESI+)：m/z＝447.1 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.24分鐘(系統1).

實例98

6-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用2-(3,4-二氟-苯基)-3-酮基-丁腈替代而製成。白色固體；熔點216-219℃；MS(ESI+)：m/z＝435 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.30分鐘(系統1).

階段98.1： 2-(3,4-二氟-苯基)-3-酮基-丁腈

標題化合物係按實例1(階段1.4與1.2)中所述；使用(3,4-二氟-苯基)-乙腈替代而製成。白色結晶；熔點147-152℃；MS(ESI+)：m/z＝195 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝5.39分鐘(系統1).

實例99

6-(3,4-二氟-苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(實例93；階段93.1)與2-(3,4-二氟-苯基)-3-酮基-丁腈(實例98；階段98.1)替代而製成。灰白色固體；熔點230-235℃；MS(ESI+)：m/z＝397.0 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝4.53分鐘(系統1).

實例100

2-(4-{3-[7-胺基-6-(3-氯基-4-氟苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡哄-1-基)-乙醇

標題化合物係按實例72中所述；使用2-{4-[3-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡哄-1-基}-乙醇(實例90階段90.1)與2-(3-氯基-4-氟苯基)-3-酮基-丁腈(實例82；階段82.1)替代而製成。灰白色結晶；熔點104-107℃；MS(ESI+)：m/z＝481 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝4.00分鐘(系統1).

實例101

2-(4-{3-[7-胺基-6-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡哄-1-基)-乙醇

標題化合物係按實例72中所述；使用2-{4-[3-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡哄-1-基}-乙醇(實例90階段90.1)與2-(3,4-二氟-苯基)-3-酮基-丁腈(實例98；階段98.1)替代而製成。灰白色結晶；熔點172-174℃；MS(ESI+)：m/z＝465 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.71分鐘(系統1).

實例102

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-[3-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-[3-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1H-吡唑-3-基胺替代而製成。黃色結晶；熔點188-193℃；MS(ESI+)：m/z＝487.0 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝4.21分鐘(系統1).

階段102.1： 4-[3-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.2與1.4及1.5)中所述；使用(3-溴苯基)-乙腈與4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶替代而製成。黃色結晶；熔點214-216℃；MS(ESI+)：m/z＝312.1 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.71分鐘(系統1).

實例103

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-[3-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-1H-吡唑-3-基胺(實例102；階段102.1)與2-(4-氟苯基)-3-酮基-丁腈(實例79；階段79.1)替代而製成。白色結晶；熔點244-249℃；MS(ESI+)：m/z＝471.0 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.82分鐘(系統1).

實例104

6-(3-氟苯基)-3-[3-(4-二乙胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用{1-[3-(3-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡啶-4-基}-二乙基-胺替代而製成。白色結晶；熔點163-168℃；MS(ESI+)：m/z＝489.0 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝4.02分鐘(系統1).

階段104.1： {1-[3-(3-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡啶-4-基}-二乙基-胺

標題化合物係按實例1(階段1.2與1.4及1.5)中所述；使用(3-溴苯基)-乙腈與二乙基-六氫吡啶-4-基-胺替代而製成。米黃色固體非晶質；MS(ESI+)：m/z＝314.2 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝

3.75 分鐘 (系統 1).

實例 105

3-[3-(4-二乙胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-6-(4-氟苯基)-5-甲基-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例 72 中所述；使用 {1-[3-(3-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡啶-4-基}-二乙基-胺 (實例 104 階段 104.1) 與 2-(4-氟苯基)-3-酮基-丁腈 (實例 79；階段 79.1) 替代而製成。白色結晶；熔點 208-210℃ ；MS(ESI+)：m/z = 473.1 $(M+H)^+$ ；HPLC：$^{A}t_{Ret}$ = 3.63 分鐘 (系統 1).

實例 106

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-4-氧基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-7-基胺

使 6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-7-基胺 (實例 80)(50 毫克；0.12 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中，並在 0℃ 下，以 3-氯過苯甲酸 (31.1 毫克；0.126 毫莫耳) 處理 1 小時，接著於室溫下攪拌 2 小時。於減壓下移除溶劑後，使粗製混合物藉層析純化 (矽膠，12 克 RediSep，ISCO Sg-100 CH_2Cl_2 /MeOH / NH_3 = 80： 20： 1)，獲得標題化合物，為米黃色結晶 (44 毫克)；熔點 210-223℃ ；MS(ESI+)：m/z = 449 $(M+H)^+$ ；HPLC：$^{A}t_{Ret}$ = 3.31 分鐘 (系統 1).

實例 107

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-1,4-二氧基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係自實例 106 中所述之相同反應單離：米黃色

結晶(20毫克)；熔點161-169℃；MS(ESI+)：m/z＝433 $(M+H)^+$；HPLC：$^{A}t_{Ret}$＝3.89分鐘(系統1).

實例108

6-(3-氯苯基)-3-[3-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用{1-[3-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡啶-4-基}-二甲基-胺替代而製成。

階段108.1 {1-[3-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡啶-4-基}-二甲基-胺

標題化合物係按實例1(階段1.2與1.4及1.5)中所述；使用(3-溴苯基)-乙腈與二甲基-六氫吡啶-4-基-胺替代而製成。

實例109

6-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用{1-[3-(5-胺基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-六氫吡啶-4-基}-二甲基-胺(實例108；階段108.1)與2-(3,4-二氟-苯基)-3-酮基-丁腈(實例98；階段98.1)替代而製成。

實例110

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺替代而製成。

階段110.1： 4-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.4與1.2)中所述；使用(3,4,5-三甲氧基-苯基)-乙腈替代而製成。

實例111

6-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(實例110；階段110.1)與2-(3,4-二氟-苯基)-3-酮基-丁腈(實例98；階段98.1)替代而製成。

實例112

6-(3-氯苯基)-3-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例72中所述；使用4-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺替代而製成。

階段112.1： 4-(3-甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺

標題化合物係按實例1(階段1.4與1.2)中所述；使用(3-甲氧基-苯基)-乙腈替代而製成。

實例113

6-[7-胺基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-吡啶-2-醇

標題化合物係按實例1中所述；使用2-(6-羥基-吡啶-2-基)-3-酮基-丙腈與4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(實例93；階段96.1)替代而製成。

實例114

6-苄基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例93中所述；使用4-(3,4-二甲氧基-苯

基)-2H-吡唑-3-基胺(實例93；階段93.1)替代而製成。

實例115

3-(3,4-二甲氧基-苯基)-6-(3-氟-苄基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺

標題化合物係按實例114中所述；使用2-(3-氟-苄基)-3-酮基-丙腈替代而製成。

實例116

包含式(I)化合物之片劑1

具有下列組成而包含50毫克前述實例**1-115**中提及之任一種式(I)化合物作為活性成份之片劑，係使用例行方法製成：

組成：	
活性成份	50毫克
小麥澱粉	60毫克
乳糖	50毫克
膠態二氧化矽	5毫克
滑石粉	9毫克
硬脂酸鎂	1毫克
	175毫克

製造：將活性成份與部份小麥澱粉、乳糖及膠態二氧化矽合併，並經過篩網壓製混合物。將另一部份之小麥澱粉與5倍量之水，在水浴上混合，以形成糊劑，並將最初製成之混合物與此糊劑捏合，直到形成微弱塑性團塊為止。使乾燥顆粒壓縮經過具有篩孔尺寸3毫米之篩網，與其餘玉米澱粉、硬脂酸鎂及滑石粉之預過篩混合物(1毫米篩網)混合，並壓縮，以形成稍微雙凸片劑。

實例117

包含式(I)化合物之片劑2

包含100毫克實例**1-115**之任一種式(I)化合物作為活性成份之片劑，係按照標準程序，以下列組成製成：

組成：	
活性成份	100毫克
結晶性乳糖	240毫克
Avicel	80毫克
PVPPXL	20毫克
Aerosil	2毫克
硬脂酸鎂	5毫克
	447毫克

製造：將活性成份與載劑物質混合，並利用壓片機(Korsch EKO，Stempeldurchmesser 10毫米)壓縮。

實例118

膠囊

具有下列組成而包含100毫克實例**1-115**中所示任一種式(I)化合物作為活性成份之膠囊，係根據標準程序製成：

組成：	
活性成份	100毫克
Avicel	200毫克
PVPPXL	15毫克
Aerosil	2毫克
硬脂酸鎂	1.5毫克
	318.5毫克

製造係經由將諸成份混合，並將彼等充填至1號硬明膠

膠囊中而達成。

實例119

藉由本發明化合物之激酶抑制

前述實例化合物之活性測定，係使用上述測試方法，其中下列待測式(I)化合物係展示對表4中所示下列激酶之活性("x"表示對該激酶之活性)。於本文中使用之"活性"，係被定義為具有激酶抑制之IC_{50}值為10 μM或較小：

表4：

實例	c-abl	Flt-3	KDR	s-Scr	RET	c-kit	Cdk1	Ins-R
1	X	-	X	-	X	X	-	X
2	-	-	-	-	-	-	X	-
7	-	-	-	X	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	X
18	-	-	-	-	-	-	X	X
19	X	-	-	X	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	X	-	-
24	-	-	-	-	-	X	-	-
27	-	-	-	X	-	-	-	-
29	-	-	X	-	X	-	-	-
35	X	-	-	-	X	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-	X	-
39	-	X	-	-	X	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-
46	X	-	X	-	-	-	X	-
48	X	-	-	X	X	-	-	-
49	-	X	-	-	-	-	-	-
60	X	-	-	-	-	-	X	-
61	-	-	X	-	-	-	-	-
61a	-	-	-	-	X	-	-	-

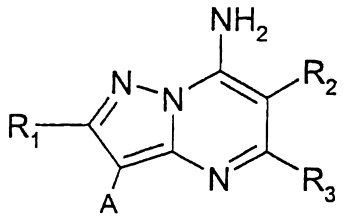
五、中文發明摘要：

本發明係關於吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺化合物及其鹽在激酶依賴性疾病之治療上及製造用於治療該疾病之醫藥製劑上之用途，新穎吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺化合物，及製備新穎吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺化合物之方法。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於治療蛋白質激酶依賴性疾病上之用途：



(I)

其中：

R_2為H；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；經取代或未經取代之脂族殘基；官能基；或經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之脂族殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

R_3可為H、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之脂族殘基，官能基，或經取代或未經取代之脂族殘基，其可藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，

至少一個R_2或R_3為經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；或經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

A為H、鹵素(譬如溴基)、脂族部份基團、官能基、經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜芳基；且

R_1為H、鹵素或低碳烷基。

2. 如請求項1之用途，

其中：

R_2為H；低碳烷基；環烷基；苄基；苯并噻吩基，被低碳烷基取代之吲哚基，視情況被低碳烷基取代之吡啶基或噻唑基；未經取代之苯基，或被一或兩個取代基取代之苯基，取代基選自包括；鹵基、羥基、烷氧基、苄氧基、環烷基、胺基、乙醯胺基、低碳烷基磺醯胺及被一或兩個鹵基取代之苯磺醯胺；

R_3為H；視情況被鹵基取代之低碳烷基；苯基、吡啶基或噁唑基；

A為

(a) H；鹵基；苯并噻吩基；吡啶基；甲基六氫吡咔基苯氧基；被低碳烷基取代之吲哚基；

(b) 苯基，其係為未經取代或被一或多個取代基取代，取代基選自包括；單-、二-或三-低碳烷氧基，二低碳烷胺基，嗎福啉基，視情況被烷基二取代，

六氫吡咔基，其係被一或多個取代基取代，取代基選自包括低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷基六氫吡咔基、四氫吡咯基、二烷胺基及低碳烷醇；且

R_1為H，

或其藥學上可接受之鹽，其係用於治療蛋白質激酶依賴性疾病。

3. 如請求項1或2之用途，其中激酶依賴性疾病為依賴c-Abl、Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-1、Flt-3、Her-1、KDR、PDGFR-激酶、c-Src、RET-受體激酶、FGF-R1、FGF-R2、FGF-R3、

FGF-R4、Ephrin受體激酶(例如EphB2激酶、EphB4激酶及相關Eph激酶)、酪蛋白激酶(CK-1、CK-2、G-CK)、Pak、ALK、ZAP70、Jak1、Jak2、Axl、Cdk1、cdk4、cdk5、Met、FAK、Pyk2、Syk、胰島素受體激酶、Tie-2，或激酶之構成上活化突變型(活化激酶)，譬如Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-3、FGF-R3、PDGF-受體、RET及Met者，與(尤其是迷行高度表現或活化)激酶依賴性疾病，或依賴激酶途徑活化作用之疾病，或依賴任兩種或多種剛提及激酶之疾病。

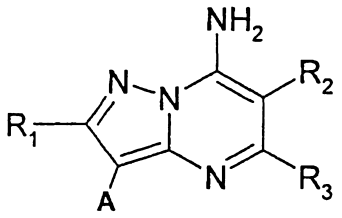
4. 如請求項1-3中任一項之用途，其中激酶依賴性疾病為依賴c-Abl、Flt-3、KDR、c-Src、RED、EphB4、c-kit、cdkl、FGFR-1、c-raf、Her-1、Ins-R或Tek者。

5. 如請求項1-4中任一項之用途，其中欲被治療之疾病為增生疾病，較佳為良性或尤其是惡性腫瘤，更佳為腦部、腎臟、肝臟、腎上腺、膀胱、乳房、胃(尤其是胃腫瘤)、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺臟、陰道、甲狀腺之癌瘤，肉瘤、神經膠質母細胞瘤、多發性骨髓瘤，或胃腸癌，尤其是結腸癌或結腸直腸腺瘤，或頸部與頭部腫瘤，表皮過度增生，尤其是牛皮癬，前列腺增生，腫瘤形成，尤其是上皮特性，較佳為乳房癌，或白血病。

6. 如請求項1-5中任一項之用途，其中欲被治療之疾病係被持續血管生成所觸發，譬如牛皮癬；卡波西氏肉瘤；再狹窄，例如血管支架所引致之再狹窄；子宮內膜組織異位形成；克隆氏病；霍奇金(Hodgkin)氏疾病；白血病；關節炎，譬如風濕性關節炎；血管瘤；血管纖維瘤；眼睛疾病，譬

如糖尿病患者之視網膜病與新血管青光眼；腎病，譬如絲球體性腎炎；糖尿病患者之腎病；惡性腎硬變；血栓形成微血管病徵候簇；移植物排斥與非炎性腎血管球病變；纖維變性疾病，譬如肝硬化；腎小球環間膜細胞增生疾病；動脈硬化；神經組織傷害；及抑制氣脹導管治療後之血管再堵塞，供使用於血管修補或在插入用於保持血管打開之機械裝置譬如血管支架後，作為免疫抑制劑，作為不留傷疤傷口癒合之助劑，及用於治療老斑與接觸性皮膚炎。

7. 一種式(I)化合物：



(I)

其中：

R_2為H；經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；脂族殘基；官能基；或經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基或脂族殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環；

R_3可為H、經取代或未經取代之芳基、雜芳基、脂族殘基，官能基，或脂族殘基，其可藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，

至少一個R_2或R_3為經取代或未經取代之芳基；經取代或未經取代之雜芳基；或經取代或未經取代之雜芳基或經取代或未經取代之芳基殘基，其係藉由一個連接基或原子連接至吡唑并[1,5a]嘧啶基環，且其條件是，R_2與A兩者不能夠

皆為未經取代之苯基；

A為H、鹵素(譬如溴基)、脂族部份基團、官能基、經取代或未經取代之芳基或雜芳基；且

R_1為H、鹵素或低碳烷基，

或其藥學上可接受之鹽。

8. 如請求項7之化合物，其中；

R_2為H；低碳烷基；環烷基；苄基；苯并噻吩基，被低碳烷基取代之吲哚基，視情況被低碳烷基取代之吡啶基或噻唑基；未經取代之苯基或被一或兩個取代基取代之苯基，取代基選自包括：鹵基、羥基、烷氧基、苄氧基、環烷基、胺基、乙醯胺基、低碳烷基磺醯胺及被一或兩個鹵基取代之苯磺醯胺；

R_3為H；視情況被鹵基取代之低碳烷基；苯基、吡啶基或噁唑基；

A為

(a)H；鹵基；苯并噻吩基；吡啶基；甲基六氫吡咔基苯氧基；被低碳烷基取代之吲哚基；

(b)苯基，其係為未經取代或被一或多個取代基取代，取代基選自包括；單-、二-或三-低碳烷氧基，二低碳烷胺基，嗎福啉基，視情況被烷基二取代，

六氫吡咔基，其係被一或多個取代基取代，取代基選自包括低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷基六氫吡咔基、四氫吡咯基、二烷胺基及低碳烷醇；且

R_1為H；

且其條件是，R_2與A兩者不能夠皆為未經取代之苯基。

9. 一種化合物，其係選自包括：

3-{7-胺基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基}-酚；

6-(3-甲氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氯苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-6-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-6-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-苯基]-5-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

N-{4-[7-胺基-3-(4-二甲胺基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-苯基}-2,3-二氯-苯磺醯胺；

4-氯-苯磺酸4-[7-胺基-3-(4-二甲胺基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-苯酯；

6-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-3-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-6-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-溴苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-溴苯基)-5-甲基-3-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(2,6-二氯-苯基)-3-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-(3-甲氧基-苯基)-6-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-溴基-5-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-苯并[b]噻吩-3-基-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-(4-溴苯基)-5-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-6-噻吩-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-苯并[b]噻吩-3-基-6-(3-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-苯并-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-甲氧基-苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-

吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-甲氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(2-甲氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-甲氧基-苯基)-3-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-{7-胺基-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-{7-胺基-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(2-苄氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

2-{7-胺基-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(4-苄氧基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

4-{7-胺基-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(2-苄氧基-苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

2-{7-胺基-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(4-苄氧基-苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

4-{7-胺基-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(2-苄氧基-苯基)-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

2-{7-胺基-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(4-苄氧基-苯基)-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

4-{7-胺基-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-[1-甲基-1H-吲哚-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[7-胺基-3-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-酚；

3-[7-胺基-3-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-酚；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-(2-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[7-胺基-3-(2-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-酚；

3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-6-噻吩-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-(2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-苯基]-6-噻吩-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-胺基-苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-胺基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(2-胺基-苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-6-(4-甲基-噻唑-2-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-苯并[b]噻吩-3-基-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-苯并[b]噻吩-3-基-3-[4-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-(3-甲氧基-苯基)-6-噻吩-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-苄氧基-苯基)-3-(3-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[7-胺基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-酚；

(4-{7-胺基-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-苯基)-胺甲基酸乙酯；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[2-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-{7-胺基-3-[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}-酚；

6-(2-氯苯基)-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(2-氯苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-{3-[4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)-六氫吡呯-1-基]-苯基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯基-4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯基-4-氟苯基)-5-甲基-3-[4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-溴苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-溴-苄基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-溴苯基)-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-(3-嗎福啉-4-基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[3-((2R,6S)-2,6-二甲基-嗎福啉-4-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

2-(4-{3-[7-胺基-6-(3-氯苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡啡-1-基)-乙醇；

6-苄基-3-[3-(4-甲基-六氫吡啡-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-氟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯基-4-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯基-4-氟苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

2-(4-{3-[7-胺基-6-(4-氟苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡啡-1-基)-乙醇；

6-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3,4-二氟-苯基)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

2-(4-{3-[7-胺基-6-(3-氯基-4-氟苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡呯-1-基)-乙醇；

2-(4-{3-[7-胺基-6-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-六氫吡呯-1-基)-乙醇；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-[3-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-四氫吡咯-1-基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[3-(4-二乙胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

3-[3-(4-二乙胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-6-(4-氟苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-4-氧基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(4-氟苯基)-5-甲基-3-[3-(4-甲基-1,4-二氧基-六氫吡呯-1-基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-[3-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3,4-二氟-苯基)-3-[3-(4-二甲胺基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-5-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3,4-二氟-苯基)-5-甲基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-(3-氯苯基)-3-(3-甲氧基-苯基)-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；

6-[7-胺基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-吡啶-2-醇；

6-苄基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺；及

3-(3,4-二甲氧基-苯基)-6-(3-氟-苄基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺。

10. 一種如請求項7、8或9之化合物在醫藥組合物製備上之用途。

11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項7、8或9之化合物。

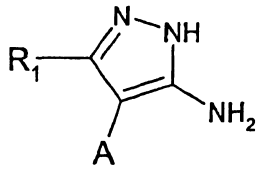
12. 一種醫藥組合物，其包含如請求項7、8或9之化合物，及可接受之醫藥載劑。

13. 一種如請求項1或2之化合物在醫藥組合物製備上之用途，該藥劑係用於治療激酶依賴性疾病。

14. 一種製備如請求項7、8或9之化合物之方法，其包括：

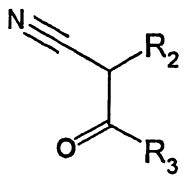
(a) 使腈，A-CH_2-C≡N，與甲酸乙酯，於有機溶劑存在下反應，以形成經取代之3-酮基-丙腈，

(b) 使步驟(a)之經取代3-酮基-丙腈與肼單水合物，在有機溶劑中縮合，以形成式(III) 2H-吡唑-3-基胺：



III

(c) 使經取代之腈，於乙醇化物與甲酸乙酯存在下甲醯化，以製備式 (II) 3-酮基-丙腈：



(II)

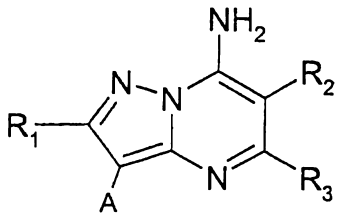
(d) 使式 (II) 3-酮基-丙腈與式 (III) 2H-吡唑-3-基胺類，於有機溶劑存在下縮合，以形成式 (I) 化合物。

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：



(I)